UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1952-1953 — N° 59

La Dystrophie Falciforme des Hématies Les Syndromes Sicklémiques

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 22 Décembre 1952

PAR

René FOURQUET

Elève de l'Ecole de Santé Navale
Diplômé de Médecine Tropicale
Diplômé de Médecine Aéronautique
Diplômé de Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports

Né le 15 Septembre 1926, à PRATS-DE-MOLLO (Pyrénées-Orientales)

Examinateurs de la Thèse

MM. E. AUBERTIN, Professeur .... *Président.*
JOULIA, Professeur .....
LE COULANT, Agrégé..... *Juges.*
LENG-LÉVY, Agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE RENÉ SAMIE
21-23, rue Teulère

1952

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536508_0005

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1952-1953 — N° 59

La Dystrophie Falciforme des Hématies Les Syndromes Sicklémiques

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Lundi 22 Décembre 1952

PAR

René FOURQUET

Elève de l'Ecole de Santé Navale
Diplômé de Médecine Tropicale
Diplômé de Médecine Aéronautique
Diplômé de Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports

Né le 15 Septembre 1926, à PRATS-DE-MOLLO (Pyrénées-Orientales)

Examinateurs de la Thèse

MM. E. AUBERTIN, Professeur .... *Président.*
JOULIA, Professeur .....
LE COULANT, Agrégé..... *Juges.*
LENG-LÉVY, Agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE RENÉ SAMIE
21-23, rue Teulère

1952

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, L. CHELLE
DOYEN M. G. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : M. R. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :
MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF, CRUCHET, DUPÉRIÉ, CHELLE.

PROFESSEURS

	MM.
Clinique médicale	CREYX.
id.	BROUSTET.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
id.	MASSÉ.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.
Clinique gynécologique	MAGENDIE.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY.
Anatomie	DUFOUR.
Anatomie générale et histologie	MAYER.
Hygiène et clinique de la tuberculose.	PIÉCHAUD.
Médecine légale et Médecine du travail	DERVILLÉE.
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL.
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN.
Zoologie et parasitologie	SIGALAS.

	MM.
Pathologie générale et expérimentale	SARIC.
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT.
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA.
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET.
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Thérapeutique	

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), BLANQUET (Physique pharmaceutique).

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL.
Physiologie	Mlle ROUGIER.
Bactériologie	MOUSTARDIER.

	MM.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE.
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Médecine générale	
id.	DUBARRY.
id.	F.-J. TRAISSAC.
id.	BERGOUIGNAN.
id.	LENG-LÉVY.
Chirurgie générale	
id.	LAUMONIER.
id.	CHAVANNAZ.
Obstétrique	MAHON.
id.	CHASTRUSSE.

	MM.
Ophtalmologie	BESSIÈRE.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
Histologie	
Pédiatrie et puériculture	VERGER.
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE.
Electro-radiologie	LACHAPÈLE.
Odonto-stomatologie	
Urologie	LANGE.

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER.
Accouchements	PERY
Puériculture	VERGER.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.
id.	COUSTOU.
Anatomie	RIGAUD.
Chimie générale et analytique	BABIN.
Cryptogamie	LAUBIE.

	MM.
Pharmacie galénique	
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE.
Chimie biologique	NEUZIL.
Pathologie chirurgicale	
id.	VILLAR.
Zoologie pharmaceutique	BAILANGER.
Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES GRAND'MÈRES

A MA SŒUR

A MES AMIS

Au Médecin Lieutenant-Colonel GALLAIS

Professeur à l'Ecole d'Application
du Service de Santé des Troupes Coloniales
Médecin-Chef du Centre de Neuro-Psychiatrie
de la IX^e Région Militaire
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui nous a inspiré cette thèse et, par ses encouragements et ses conseils, fut pour nous le guide le plus sûr dans l'élaboration de notre travail.

En témoignage de respectueuse reconnaissance pour l'accueil bienveillant qu'il nous a toujours réservé dans son service.

Au Médecin Commandant LINHARD

Biologiste des Hôpitaux Coloniaux
Directeur du Centre de Transfusion Fédéral de l'A.O.F.

Qui a mis à notre disposition toutes les ressources de sa grande expérience et nous a donné la primeur de ces récents travaux.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de toute notre gratitude.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier particulièrement, en les assurant de notre respectueuse gratitude :

M. le Docteur VANDEPITTE, *Directeur de l'Institut de Médecine Tropicale Princesse Astrid, de Léopoldville*, et ses collaborateurs : MM. les Docteurs PERRIN et LOUIS, qui nous ont communiqué les résultats de leurs récents travaux et donné d'utiles conseils.

MM. les Professeurs ROCHE, *du Collège de France*, et DERRIEN, *de la Faculté de Médecine de Marseille*, et leurs collaborateurs, les Docteurs en Pharmacie Mme ROQUES, Mme LAURENT et M. REYNAUD, qui ont bien voulu s'intéresser à l'étude de l'hémoglobine de nos malades et nous ont permis d'utiliser leurs résultats.

M. le Docteur BESSIS, *Directeur du Centre National de Transfusion Sanguine*, qui a bien voulu pratiquer l'étude des hématies de nos malades au microscope électronique.

M. le Docteur MOULLEC, *du Centre National de Transfusion Sanguine*, qui nous a permis d'utiliser les résultats de l'étude des groupes sanguins chez les noirs d'A.O.F., qu'il vient de réaliser avec le Médecin Commandant LINHARD.

Le Médecin-Colonel BIGOT, *Directeur du Centre de Documentation de l'E.A.S.S.T.C.*, qui a bien voulu s'intéresser à la partie ethnologique de notre étude.

Le Médecin-Lieutenant BERT, qui nous a communiqué les premiers résultats de son enquête effectuée au Niger.

A Monsieur le Médecin Général de 2e classe GALIACY

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales
Commandeur de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Médaille de la Résistance

A Monsieur le Médecin en chef de 1re classe SIMON

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales
Médecin des Hôpitaux de la Marine
Officier de la Légion d'Honneur
Officier d'Académie
Médaille d'Argent de l'Education Physique

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur E. AUBERTIN

Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses
Médecin des Hôpitaux
Croix de Guerre 1914-1918
Officier de l'Instruction Publique
Chevalier de l'Ordre de la Santé Publique

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de notre thèse.
Hommage respectueux.

A Monsieur le Professeur Agrégé J. LENG-LÉVY

Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre
Officier de l'Ordre de la Libération
King's Medal for courage in the cause of Freedom
Médaille d'Or des Hôpitaux

A Monsieur le Professeur Agrégé P. LE COULANT

Médecin Dermato-Vénéréologiste des Hôpitaux
Officier d'Académie

A Monsieur le Professeur JOULIA

Professeur de Clinique des Maladies cutanées
et syphilitiques
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier de l'Instruction Publique

INTRODUCTION

NOTIONS HISTORIQUES

En 1910, Herrick (1) décrit chez un jeune noir, natif de Grenade (Petites Antilles Anglaises), une anémie « chronique avec cependant des exacerbations aiguës », caractérisée au point de vue clinique par « une association particulière de symptômes : cardiomégalie, adénopathie généralisée, ictère, ulcère de jambe, albuminurie et cylindrurie », au point de vue hématologique par « le grand nombre de normoblastes, la tendance des hématies à prendre un aspect effilé falciforme et la présence d'une leucocytose avec éosinophilie ».

Sans doute avait-on décrit des déformations érythrocytaires peu différentes. Hayem avait signalé en 1889, dans son livre *Du sang et de ses altérations anatomiques*, des hématies en croissant, auxquelles il n'attribuait aucun rôle pathologique. Sergent et Sergent (2) avaient observé, en 1905, dans le sang de 5 % de 234 Algériens paludéens, des « corpuscules en demi-lune ». Dresbach (3) avait rapporté en 1904 que 90 % des hématies d'un jeune mulâtre étaient « elliptiques et légèrement biconcaves ». Mais les premiers avaient décrit les stromas délavés d'hématies ayant perdu leur hémoglobine, comme l'on peut en rencontrer dans diverses anémies. Quant à Dresbach il était entré dans l'histoire médicale en apportant le cas princeps d'une nouvelle érythropathie génotypique, l'elliptocytose (288-289).

Avec Herrick prend naissance une proche parente de cette dernière : la dystrophie falciforme des hématies ou drépanocytose. Considérée durant treize ans comme une

curiosité, avec trois autres cas anémiques décrits (4 à 6), elle s'impose en 1923 comme entité clinique : les dix-sept cas de HUCK dont deux anémiques (7), les onze cas de SYDENSTRICKER, MULHERIN et HOUSEAL dont deux anémiques également (8), portés à quatre-vingts l'année suivante (9), permettent de dégager sa nature héréditaire, son caractère racial, et l'existence de formes asymptomatiques et latentes.

Dès lors l'abondance des publications témoigne de l'intérêt que suscite cette curieuse maladie. Découverte en Amérique du Nord, elle est retrouvée en Amérique Centrale, aux Antilles, en Amérique du Sud, enfin en Afrique, berceau de la race noire. Entre temps elle est signalée chez les peuples méditerranéens, parmi les immigrants américains d'abord, dans leurs pays d'origine ensuite, Italie, Grèce, Portugal, Asie Mineure.

En France, à part deux mises au point de MARIE (10) et COMBY (11), c'est le silence, pour les médecins coloniaux jusqu'à 1943, année où LEROY et LINHARD signalent deux cas au Cameroun (12), pour les Métropolitains jusqu'à 1949 où HARVIER, BRUMPT et leurs collaborateurs rapportent un cas chez une Martiniquaise devenue Parisienne (13-14).

A l'heure actuelle, des travaux d'une portée considérable viennent de faire rebondir l'intérêt de la drépanocytose par l'apport de nouvelles données génétiques (NEEL - 86-88) biochimiques (PAULING et col. - 38) et anthropologiques (LEHMANN et CUTBUSH - 221).

Cet historique, volontairement réduit, sera complété au cours des divers chapitres.

DÉFINITION

Dans le cadre des érythropathies, la drépanocytose s'individualise par :

— Un caractère hématologique : la transformation des hématies normalement discoïdes en hématies falciformes, lorsqu'elles sont placées dans des conditions bien définies.

— Un caractère génétique : sa transmission héréditaire suivant les lois mendéliennes de la dominance, liée à un couple de gènes allélomorphes.

— Un caractère biochimique : la présence à l'intérieur des hématies d'une hémoglobine différente des hémoglobines normales ou anormales connues à ce jour.

— Un caractère anthropologique : sa liaison, non absolue, mais prépondérante, avec la race noire.

Hématologie, génétique et biochimie permettent de caractériser deux grandes formes :

— La forme mineure non anémique des hétérozygotes, liée à la coexistence de l'hémoglobine spécifique avec l'hémoglobine adulte normale.

— La forme majeure anémique des homozygotes liée à la présence de l'hémoglobine spécifique associée à de faibles quantités d'hémoglobines anormales différentes.

REMARQUES ÉTYMOLOGIQUES

La forme particulière de l'hématie lui fait donner par Herrick le nom de sicklocyte ou cellule falciforme (Sickle-cell), par Graham et Mc Carty (19) et Miyamoto et Korb (95) celui de méniscocyte, par Hahn et Gillespie (18) celui de drépanocyte.

Mason (6) crée le terme d'anémie à cellules falciformes (Sickle-cell-anemia).

La forme non anémique est appelée indifféremment Sicklémie (Sicklemia - Cooley et Lee - 17 ; Levy - 99) et « trait » falciforme (Sickle-cell-trait - Hahn et Gillespie - 18 ; Brandau - 101).

Les deux formes sont réunies par Bauer (439) sous l'appellation : maladie à cellules falciformes (Sickle cell disease).

Ainsi sont synonymes :

— Hématie falciforme, sicklocyte, drépanocyte et méniscocyte.

— Maladie à cellules falciformes, drépanocytose et méniscocytose.

— Anémie à cellules falciformes, sicklanémie, anémie drépanocytaire, et anémie méniscocytaire.

— Trait falciforme, sicklémie, drépanocythémie et méniscocythémie.

Malgré leur étymologie douteuse, combinée de l'anglo-saxon et du grec, et à cause de leur emploi quasi constant, nous donnons la préférence aux termes sicklanémie et sicklémie (traduction littérale de *Sickle cell anemia* et *sicklemia*) et à leurs abréviations commodes S.C.A. et S.C.T., universellement connues.

Dernière remarque, l'hématie à tendance falciforme, mais à forme discoïde dans les conditions normales, est désignée par PONDER (28) du nom de proméniscocyte.

IMPORTANCE DE LA DREPANOCYTOSE

Quelques chiffres la situent. Ne considérons que la Race Noire : Elle compte 13.000.000 de représentants aux U.S.A. et 200.000.000 en Afrique, au sud du Sahara (RAPER - 89).

Sur la base d'un taux de sicklémie de 9,25 % (cf. *infra*), 1.200.000 noirs sont tarés et 30.000 sont anémiques aux U.S.A. Sur la base d'un taux uniforme de 20 % (moyenne théorique des divers pourcentages), 40.000.000 de négroïdes africains sont sicklémiques et 2.500.000 présentent la sicklanémie, les chiffres d'anémiques étant calculés au moyen des formules de génétique.

La grande majorité des sicklanémiques africains meurt en bas-âge ; de nombreux négroïdes américains anémiques meurent dans la première décade et très peu survivent à la troisième.

PHÉNOMÈNE DE LA FALCIFORMATION

En 1917, EMMEL (15) rapporte l'étude hématologique de la malade de COOK et MEYER (5). Sur les étalements, le tiers des hématies présente des formes allongées, incurvées, à extrémités plus ou moins effilées ; les deux tiers restants offrent l'aspect d'hématies normales, une certaine anisocytose mise à part. L'existence de formes de transition entre les hématies rondes et les hématies typiquement falciformes conduit EMMEL à pratiquer « une culture du sang » : une goutte est placée sur une lame au centre d'un anneau de vaseline, le tout est recouvert d'une lamelle dont les bords sont lutés à la vaseline également, toutes ces précautions étant prises pour « rendre la préparation stérile ». En quelques heures, les hématies auparavant discoïdes sont devenues « elliptiques, fusiformes ou falciformes », et de leurs extrémités partent des processus effilés « semblables à des cheveux ». Fait curieux, le père de la malade présente le même phénomène, quoique à un degré moindre, bien qu'il soit absolument asymptomatique et que toutes ses hématies soient rondes sur les étalements.

Le phénomène de la falciformation (sickling phenomenon des auteurs anglo-saxons) est découvert ; mais EMMEL n'en discerne pas la cause ; HAHN et GILLESPIE (18) combleront cette lacune dix ans plus tard en démontrant le rôle fondamental de la tension en oxygène.

Nous envisagerons successivement la cinématique du phénomène, son résultat, l'hématie falciforme, ses degrés liés à l'intervention de divers facteurs, sa nature intracorpusculaire, le rôle de l'hémoglobine, la théorie actuelle de la falciformation et le rôle possible de facteurs associés.

CINÉMATIQUE

I. — Modifications morphologiques

De très nombreux auteurs les ont étudiées, les meilleures descriptions étant celles de Diggs et Bibb (25) de Murphy et Shapiro (27) et de Ponder (28). La préparation humide scellée d'Emmel permet de les observer.

Dans un premier stade les proméniscocytes présentent des modifications de leur rigidité, leur malléabilité est extrême (27-28). Puis la falciformation proprement dite débute. D'une manière schématique le processus évolue suivant quatre types ne différant que par des nuances :

Type Emmel (15). — Le disque corpusculaire s'épaissit d'un côté et s'amincit du côté opposé, l'hémoglobine subissant une translation vers l'un des bords et se condensant en un croissant excentrique. Le stroma déshabité, constituant la partie amincie, se rétracte, ses limites deviennent festonnées, puis plus ou moins frangées. En même temps le noyau d'hémoglobine, constituant la partie épaissie, s'allonge en s'incurvant, tandis que ses extrémités émettent des pointes et des filaments plus ou moins longs.

Type Ponder (28). — Il ne diffère que par la condensation de l'hémoglobine en un croissant plus allongé et plus incurvé, dont les extrémités viennent se rejoindre. Cette zone de jonction s'amincit et se rompt ; le croissant s'ouvre alors brusquement et se contracte ; de ses extrémités partent des filaments. Le stroma vélamenteux, qui occupe la concavité du croissant, se comporte comme précédemment.

Type Diggs et Bibb (25). — Dans quelques hématies la condensation de l'hémoglobine se fait en deux foyers, plus rarement en trois. Chaque foyer évolue pour son propre compte suivant le processus précédent, la figure résultante étant formée de deux ou trois croissants hérissés de pointes et de filaments, séparés par une membrnae vélamenteuse de stroma.

Fig. 1

Fig. 2

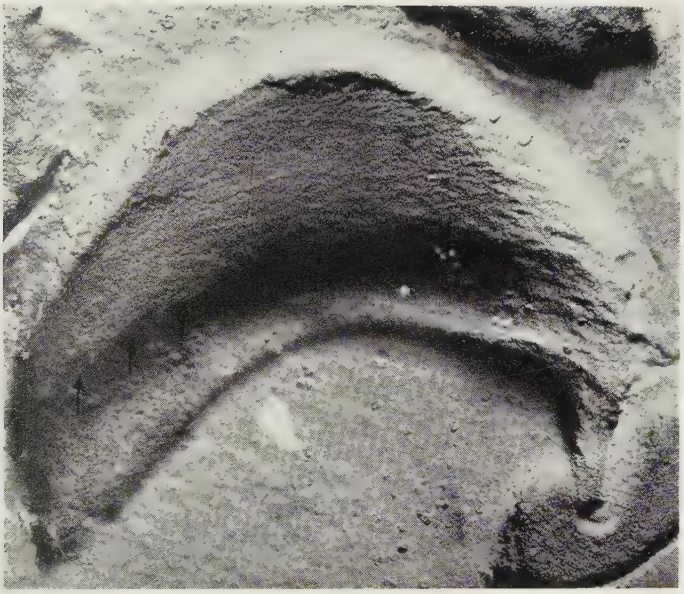


Fig. 3

Fig. 1 — Drépanocytes de sujet sicklémique. Microscope à contraste de phase (D[r] Bessis).

Fig. 2 — Drépanocytes de sujet sicklémique. Ombrage à l'or. (D[r] Bessis).

Fig. 3 — Drépanocyte de sujet sicklémique. Microscope électronique. (D[r] Bessis).

Malades du service de Neuro-Psychiatrie
de l'Hôpital Michel-Lévy, de Marseille.
(Médecin L[t]-C[el] Gallais)

Type Sherman (26). — Accentuation du précédent, il n'apparaît que lorsque la falciformation est artificiellement très accélérée (courant brusque de CO^2 ou excès d'agents chimiques employés dans les techniques modernes). L'hémoglobine se condense en foyers multiples ; les pointes émises sont minimes. Le résultat est une forme presque ronde, à zone centrale claire irrégulière, qualifiée par SHERMAN de « forme granulaire » ou « en couronne de feuilles de houx » (holly-wreath).

Enfin un dernier type, moins fréquent, est décrit par GRAHAM et Mc CARTY (19) : toutes les hématies subissent une falciformation en aiguilles. DIGGS et BIBB observent dans quelques cas le résultat sans pouvoir saisir la suite des modifications.

2. — DURÉE DU PHÉNOMÈNE

Chaque hématie subit sa transformation très rapidement, deux à quatre minutes selon DIGGS et BIBB, une à deux minutes selon PONDER. Après cette métamorphose accélérée, il ne se produit aucun autre changement durant de nombreuses heures.

Les hématies d'une même préparation ne falciforment pas simultanément ; on le conçoit très bien en considérant les divers facteurs qui interviennent et font de la préparation scellée un milieu physico-chimique hétérogène. Avec la méthode d'EMMEL la transformation peut débuter durant la première heure dans certains champs ; elle est très active entre la deuxième et la sixième heure et en général complète en douze à vingt-quatre heures (25). En réalité les résultats sont très variables (16-24), suivant les individus et suivant les préparations d'un même individu (16-22-24-101), à cause des facteurs précédemment évoqués. La conclusion pratique est que l'on ne doit pas se borner à une dernière lecture de la préparation à la vingt-quatrième heure, lorsque l'on utilise la méthode standard. L'existence de falciformations retardées conduit à la nécessité de ne pas considérer une préparation comme négative avant quarante-huit et même soixante-douze heures sans changement.

3. — Existence d'une phase négative

Ainsi que nous venons de le voir, « la formation d'hématies falciformes sous une lamelle est notoirement capricieuse », suivant les propres termes de Hahn (22). Tel individu qui les présente un jour, ne les présente pas le lendemain. Sur cette base, Jelliffe, dans un rapport récent (191) suggère l'existence d'une phase négative : en cinq occasions, sur dix-sept tests pratiqués en dix-sept jours non consécutifs, sur un même malade, la falciformation ne se produisit pas. Simultanément Caminopetros (272) fait la même remarque.

Vandepitte (communication personnelle) nie formellement l'existence d'une telle phase : deux cents tests, pratiqués sur dix sicklémiques et dix sicklanémiques pris au hasard, furent tous positifs. Les quarante cas de sicklémie, que nous avons observés depuis un an, dans le service du Médecin-Colonel Gallais à l'hôpital Michel-Lévy de Marseille, ont toujours été positifs, quel que fût l'examinateur qui ait pratiqué les tests ; le degré de falciformation était cependant très variable : dans une préparation pratiquement toutes les hématies étaient falciformes au bout de vingt-quatre heures, alors que dans une autre du même malade, faite simultanément, un seul champ montrait des drépanocytes.

Le concept d'une phase négative absolue est d'ailleurs incompatible avec le rôle joué par l'hémoglobine dans la falciformation. En l'acceptant on admettrait l'hypothèse impensable que des sujets, producteurs héréditaires d'une hémoglobine anormale, peuvent en certaines occasions cesser de la synthétiser. La possibilité d'une pseudo-phase négative demeure liée à des erreurs de technique ayant une incidence sur les facteurs intervenant dans le phénomène. L'utilisation des méthodes rapides de falciformation permet de l'éviter ; certains de leurs promoteurs, qui se sont livrés à des comparaisons avec la méthode standard, notent que dans de rares cas cette dernière échoue à révéler le phénomène (457-458-463). Les expériences de Shen, Fleming et

Castle (337) en fournissent l'explication : l'incubation du sang, durant vingt-quatre heures à 37° 5 C. *sous une atmosphère d'oxygène*, rend les hématies incapables de falciformer ; de telles conditions doivent se présenter dans certaines préparations standard et dans ce cas un examen à la soixante-douzième heure sera encore négatif. Dans d'autres préparations la consommation d'oxygène est très faible, mais permet tout de même les premières altérations intra-corpusculaires qui échappent à l'œil de l'observateur ; à la vingt-quatrième heure rien de visible n'a encore eu lieu et la falciformation apparaîtra au bout de quarante-huit ou soixante-douze heures.

4. — Différences entre sicklanémie et sicklémie

Emmel note déjà que le pourcentage des drépanocytes au bout de vingt-quatre heures, est moins élevé chez le père de sa malade que chez cette dernière (15). Diggs (24) remarque que ce phénomène d'observation courante permet une différenciation entre S.C.A. et S.C.T., la falciformation étant plus rapide dans le premier cas. Cette notion perd toute signification pratique à la lumière des facteurs variables, que nous envisagerons plus loin, mais garde sa valeur expérimentale lorsque ces variables sont contrôlées (26). En effet, si en général les sicklémiques sont plus lents à falciformer, nous en avons observé certains avec une falciformation nettement positive une heure après le montage de la préparation.

D'une toute autre portée pratique est la découverte simultanée par Foy et col. (185) et Neel (88) de différences morphologiques. Seuls les drépanocytes des sicklanémiques présentent des formes très « exhubérantes » avec émissions à leurs extrémités de longs filaments pouvant atteindre 50 μ. Ces filaments offrent souvent à leur base un aspect « en tire-bouchon », très caractéristique pour Vandepitte et Pieters (209). Par contre, les drépanocytes des sicklémiques sont toujours courts, plus tassés, à pointes minimes. La

méthode standard permet de bien noter ces différences que les méthodes rapides objectivent mal ou pas du tout. (VANDEPITTE, communication personnelle.)

5. — CAS PARTICULIER : RÉTICULOCYTES ET NORMOBLASTES

Contrairement à l'opinion de MURPHY et SHAPIRO (27-502) et en accord avec celles de SYDENSTRICKER (8-9) et de DIGGS et BIBB (25), WATSON a démontré que les réticulocytes falciforment à une vitesse et à un taux semblables à ceux des érythrocytes mûrs (33). Quelques réticulocytes, dont l'amas de réticulum est plus important, falciforment plus lentement, car une tension en oxygène plus basse leur est nécessaire.

Placés dans une préparation humide scellée les normoblastes subissent également la transformation falciforme (9-17-25-329-372-474-486), beaucoup plus lentement cependant. WATSON (33) invoque la gène mécanique apportée par le noyau, ou par une trop grande quantité de réticulum, dans le cas des réticulocytes très jeunes. Le rôle joué par l'hémoglobine dans la falciformation fournit une explication beaucoup plus plausible : les normoblastes qui contiennent de l'hémoglobine peuvent falciformer (457) ; c'est le cas des normoblastes orthochromatiques et polychromatophiles, mais non celui des normoblastes basophiles ; les premiers présentent le phénomène d'autant plus facilement qu'ils contiennent davantage d'hémoglobine ; les seconds ne le présentent pas.

LE DRÉPANOCYTE

1. — MORPHOLOGIE

L'étude cinématique de la falciformation suggère d'elle-même le polymorphisme des hématies falciformes. Ce terme ne doit pas être pris dans son sens limitatif ; il englobe des poïkilocytes particuliers qui, bien que d'aspect très variable, représentent l'aboutissement d'un phénomène unique spécifique.

Les drépanocytes sont des hématies allongées, en forme de faux, de croissant, de navette, de grain d'avoine, dont les extrémités émoussées ou pointues, à une ou plusieurs pointes, projettent ou non des filaments plus ou moins longs et plus ou moins sinueux. Ce sont aussi des hématies triangulaires, étoilées, irrégulièrement polygonales, en feuille de houx ou en nageoire de poisson. Ce sont enfin des hématies dont la forme échappe à toute description et que l'on englobe sous le terme de formes bizarres.

En général l'hématie falciforme est deux ou trois fois ou davantage plus longue que l'hématie normale, elle est aussi plus épaisse ; l'allongement est compensé par une réduction de la largeur ; le volume ne change pas (28). L'hématie malléable originelle, après être passée par un stade d'hyperplasticité, engendre un drépanocyte rigide comme un cristal (27-502).

2. — Structure

Au microscope ordinaire l'hématie falciforme apparaît constituée d'une partie épaissie, condensée et d'une partie très amincie, beaucoup plus réduite, presque invisible, qui borde la concavité de la première (25).

Au microscope polarisant la biréfringence est évidente (26) et suggère un état paracristallin (30). Il est actuellement démontré, comme nous le verrons, que l'hémoglobine est à l'état cristallisé à l'intérieur du drépanocyte.

Le microscope électronique apporte d'intéressantes précisions : la distribution de l'hémoglobine dans la partie condensée n'est pas homogène ; au niveau des extrémités la teneur en hémoglobine est moindre ; dans les filaments le pigment est distribué d'une manière hétérogène. La concavité du croissant présente des plages claires d'où l'hémoglobine s'est retirée de telle sorte que les parties opposées de la « membrane » sont presque juxtaposées (Rebuck, Woods et Monaghan - 32). Le D[1] Bessis a bien voulu s'intéresser à l'étude des hématies de nos malades au microscope électronique ; la figure 3 met bien en évidence les deux parties du drépanocyte.

3. — Devenir

Laissées en préparation humide scellée, au bout de quelques heures ou de quelques jours, toutes les hématies, quelle que soit leur forme, sont hémolysées ou redeviennent rondes (17-20-23-28). Les filaments s'émoussent, se brisent, des granules et des vacuoles apparaissent dans le cytoplasme qui pâlit, le corps cellulaire reprend sa forme sphérique, se désagrège et seuls subsistent des débris amorphes (25).

En descellant et en soulevant légèrement la lamelle, au contact de l'air on assiste à un renversement du phénomène, toutes les hématies redeviennent rondes (18-20) ; le retour à la normale est instantané (450) ; malgré sa rapidité, Ponder a pu en préciser les étapes (28). C'est un phénomène d'observation courante. Il est empêché par la réfrigération à 0° C (23).

FACTEURS INTERVENANT DANS LA FALCIFORMATION

1. — Accélérateurs

— La chaleur (8-9) - Sherman (26) obtient une falciformation optima à 35° 5 C.

— L'augmentation de la concentration en leucocytes (26-457-458).

— La présence d'un pourcentage élevé d'éléments cellulaires nucléés : dans des préparations scellées de moelle sternale les hématies falciforment beaucoup plus rapidement (457).

— La présence d'éléments bactériens dans les préparations : staphylococcus albus (26), bactéries intestinales (455), pseudomonas fluorescens, escherichia coli, staphylococcus aureus, bacillus subtilis (454), bacillus subtilis, escherichia coli, aerobacter aerogenes (457).

— La présence de parasites vivants. Une goutte d'une riche suspension de Trypanosoma rhodesiense, provenant d'un rat fortement infesté, ajoutée à une goutte de sang sicklémique, provoque la falciformation en quelques minutes (34). Nous avons pu observer que l'inclusion fortuite de microfilaires Perstans dans la préparation réduit notablement le temps de falciformation.

— Les pigments et les sels biliaires (8-9).

2. — Inhibiteurs

— Le froid (8-9). A 25° la falciformation est notablement réduite, à 9° 5 elle est nulle (26).

— La dilution du sang par une solution saline isotonique (26).

— L'augmentation de la concentration en hématies (26).

Comme le remarque Sherman (26) ces divers facteurs, accélérateurs ou inhibiteurs, agissent tous sur le degré d'activité métabolique à l'intérieur de la préparation, et par lui sur la tension partielle en oxygène.

NATURE INTRA-CORPUSCULAIRE DE LA FALCIFORMATION

Une expérience contradictoire, avec des hématies de malade atteint d'anémie pernicieuse, empêche Emmel (15) de la démontrer. Reprenant les mêmes protocoles d'expérimentation, Huck (7) et Sydenstricker et col. (8) sont plus heureux ; ultérieurement leurs conclusions sont confirmées :

— Les proméniscocytes mis en suspension dans une solution saline isotonique, citratée ou non, conservent leur aptitude à falciformer (7-18).

— Leur suspension dans le sérum de sujets normaux produit le même résultat (7-8). Après transfusion d'un donneur sicklémique à un receveur normal, les hématies continuent à falciformer (9).

— Leur suspension dans le sérum de sujets atteints d'ictère hémolytique congénital ou d'anémie pernicieuse, n'empêche pas le phénomène (20).

— Les hématies de sujets sains, placées dans le sérum de sujets sicklémiques, ne subissent aucune modification (7-8).

— Les hématies de sujets atteints d'ictère hémolytique ou d'anémie pernicieuse, traitées de la même manière, ont le même comportement (20).

— Le lavage des proméniscocytes au sérum physiologique ne les empêche pas de falciformer (7-8). En réalité les expériences de lavage sont contradictoires : JOSEPHS (21) observe la disparition de l'aptitude à falciformer après six lavages, TOMLINSON et JACOB (29) et SCHNEIDER et col. (35) après vingt lavages, alors que pour SHERMAN (26) le phénomène continue à se manifester après trois lavages et pour SINGER et ROBIN (457) après vingt à quarante lavages. Alors que JOSEPHS envisageait le rôle d'une substance plasmatique ôtée par le lavage, nous verrons qu'il s'agit au contraire d'une substance intracorpusculaire, qui n'est d'ailleurs pas l'anhydrase carbonique suspectée par TOMLINSON et JACOB, et dont le rôle demeure encore non précisé.

ROLE DE L'HÉMOGLOBINE

Suspecté par HAHN et GILLESPIE (18) et SHERMAN (26) il est directement démontré par la découverte fondamentale, en 1949, de PAULING, ITANO, SINGER et WELLS (38) et par les travaux de PERUTZ et MITCHISON (40) qui, avec de nombreux auteurs, s'attachent par la suite à caractériser ce que l'on appelle bientôt l'Hémoglobine S.

1. — IMPORTANCE DE SON ÉTAT RÉDUIT

La première lueur jetée sur le mécanisme de la falciformation est due à HAHN et GILLESPIE (18), qui en 1927 observent au microscope le devenir d'une goutte de sang

pendante dans une chambre à gaz hermétique, où un système tubulaire permet l'introduction successive de différents gaz. Voici leurs conclusions :

— La falciformation se produit lorsqu'une suspension d'hématies est placée dans une atmosphère de CO^2, de N^2 ou de H^2.

— Les drépanocytes reprennent leur forme discoïde normale dans une atmosphère de O^2 ou de CO.

— La falciformation a lieu lorsque la tension en O^2 tombe au-dessous d'une pression partielle de 45 mm. de Hg, en utilisant le CO^2, et à condition que le PH de la suspension soit légèrement acide (6,8) en utilisant l'azote ou l'éthylène. A cette tension d'oxygène, 50 % des hématies falciforment en quatre minutes et 90 % en huit minutes.

Ces constatations permettent à HAHN et GILLESPIE, l'énoncé de trois hypothèses :

— Les hématies sont falciformes lorsque l'hémoglobine est à l'état réduit et discoïdes lorsque l'hémoglobine est à l'état combiné.

— L'influence du PH sur la falciformation est liée à son influence sur la dissociation de l'oxyhémoglobine.

— La falciformation *in vivo* est probablement déterminée ou augmentée par l'anoxémie.

Devant l'échec de GRAHAM et Mc CARTY (100) et de DIGGS (24) à reproduire les expériences précédentes, SHERMAN (26) les reprend suivant la même technique et suivant une technique personnelle par le vide. Dans les deux cas il confirme formellement les conclusions de HAHN et GILLESPIE, et apporte trois faits intéressants :

— Les hématies de sicklémiques demandent pour falciformer une tension en oxygène beaucoup plus basse que celle requise par les hématies de sicklanémiques : dans quatre cas de S.C.A. la falciformation débute à 150 mm. Hg et dans trois cas de S.C.T. à 45 mm. Hg, alors qu'à cette pression 80 % des hématies de S.C.A. sont déjà falciformes ;

à une pression de 20 mm. Hg, 95 % des hématies de S.C.A. sont falciformes et seulement 10 % des hématies de S.C.T. le sont.

— Examinés au microscope polarisant les drépanocytes présentent une biréfringence nette, qui disparaît après aération et retour des hématies à leur forme discoïde.

— Dans les tests de falciformation, les facteurs accélérateurs abaissent la tension en oxygène par élévation de l'activité métabolique, les facteurs inhibiteurs augmentent la quantité d'oxygène initiale de la préparation.

2. — Importance de sa cristallisation

A la suite des travaux de Pauling et col. (38-39), Perutz et Mitchison (40) examinent des drépanocytes au microscope polarisant et apportent les conclusions suivantes :

— Sans compensateur, nicols croisés, les drépanocytes ont une couleur bleue sombre, avec extinction à chaque rotation de 90°. L'introduction d'un compensateur elliptique produit des modifications : passage du bleu au violet et au vert, lorsque la direction de vibration lente du compensateur est parallèle à l'axe longitudinal des cellules ; passage au rose pâle et au blanc dans l'autre sens.

— L'examen des cristaux d'hémoglobine normale réduite met en évidence les mêmes changements de couleur. Certains de ces cristaux ont d'ailleurs un aspect falciforme et sont composés d'un assemblage de plaques en éventail.

— Les drépanocytes contiennent donc de l'hémoglobine réduite cristallisée, l'axe longitudinal des cristaux étant parallèle à celui des cellules ; les hèmes sont normaux par rapport à l'axe longitudinal.

L'étude de la solubilité de l'hémoglobine sicklémique réduite confirme son aptitude à cristalliser spontanément, comme nous allons le voir en schématisant les caractères de l'hémoglobine S.

3. — Caractères de l'hémoglobine dans la drépanocytose

a) *Caractères de l'Hémoglobine S.*

— Dans un champ électrophorétique (Appareil de Tiselius), à PH 6,9, l'hémoglobine S se comporte comme un ion positif et l'hémoglobine N (normale) comme un ion négatif. Leurs points iso-électriques sont respectivement 7,09 et 6,87. Cette différence de 0,22, en faveur de l'Hb S, correspond à trois charges positives par molécule (38-39).

— Les hémoglobines S et N ont à l'état combiné des solubilités très voisines (40). Seule l'étude de la solubilité dans des milieux de concentration croissante en sel neutre, à PH et à température constants (méthode de Cohn modifiée par Roche et Derrien), révèle une solubilité moindre de la COHb S. (49-52).

— Alors que la solubilité de l'Hb N réduite est deux fois plus faible que celle de l'Hb N combinée, l'Hb S réduite a une solubilité cent fois plus faible que celle de l'Hb S combinée (40). Dans les conditions physiologiques, à fortes concentrations, l'Hb S combinée est complètement soluble, l'Hb S réduite donne une masse solide de laquelle la centrifugation ne retire aucun liquide ; l'oxygénation de cette masse donne de l'OHb S qui se dissout aussitôt (43). Au microscope polarisant, la masse solide d'Hb S réduite est biréfringente et a l'aspect d'un « cristal liquide » ; elle est constituée d'un assemblage d'aiguilles du type de celles formées à l'intérieur des drépanocytes, mais de taille submicroscopique (43). Faiblement oxygénée à 10 %, l'Hb S se transforme en un état semi-solide « semblable à un gel » ; son examen au microscope montre que ce gel est constitué de corps fusiformes et falciformes (tactoïdes) de 1 à 15 μ de long et biréfringents à la lumière polarisée (41-51). Placée dans les mêmes conditions, l'Hb N réduite reste en solution (43) ; faiblement oxygénée, elle ne donne ni gélification, ni tactoïdes (41-51). L'hémoglobine F (fœtale) et

l'hémoglobine F' (analogue à l'Hb fœtale et alcalino-résistante) ne donnent ni gélification, ni tactoïdes, lorsqu'elles sont faiblement oxygénées (51).

— L'étude de la cristallisation des oxyhémoglobines S et N démontre l'existence de trois sortes de cristaux ; deux sont communes aux deux pigments, les cristaux étant soit à symétrie tétragonale (groupe spatial $P4^1\ 2^1$) soit à symétrie orthorhombique (groupe spatial $P\ 2^1\ 2^1\ 2^1$) ; la troisième est spécifique de l'Hb S, les cristaux étant à symétrie orthorhombique (groupe spatial $P\ 2^1\ 2^1\ 2$). Les poids moléculaires de l'unité asymétrique correspondante sont respectivement 34.000, 68.000 et 136.000 (43).

— Ces différences entre les deux hémoglobines S et N ne sont pas liées au groupement prosthétique. En effet les esters diméthyl-porphyrine des deux composés sont identiques comme le montrent l'étude de leurs poudres aux rayons X et celle de leurs points de fusion (38) ; il en est de même des chlorures d'hémine (39).

— Ces différences sont donc liées à la globine ; mais l'étude des deux protéines s'est révélée jusqu'à maintenant assez peu instructive : détachées de leur hème respectif, elles ont des mobilités électrophorétiques identiques (39). Les valeurs acide et basique des amino-acides des deux protéines sont semblables (39). Les groupes amide primaire sont en même nombre, vingt-six, dans les deux cas (47). L'étude chromatographique des globines montre que l'Hb S contient les dix-sept acides aminés de l'Hb N ; elle aurait cependant moins de leucine et plus de sérine et peut-être également moins de valine et plus de thréonine, écarts minimes toutefois, à peine supérieurs aux erreurs expérimentales : leucine 14,49 et 15,06 % et sérine 5,43 et 5,05 % (42). Enfin, déterminée ampérométriquement, la teneur en groupes SH de l'Hb S est supérieure à celle de l'Hb N, respectivement trois et deux SH par molécule (45-46).

— Pour Schroeder, Kay et Wells (39-42) les différences entre les deux hémoglobines proviendraient d'une anomalie du plissement et de l'enroulement des chaînes polypep-

tidiques mettant en jeu des groupes porteurs d'une charge ou supprimant leur action et agissant ainsi indirectement sur la charge totale, bien que cette dernière ne soit pas primitivement affectée. Cette hypothèse devrait être revisée à la suite des travaux de INGBAR et KASS (45-46) qui semblent démontrer l'existence d'une différence tangible entre les deux globines.

— La démonstration par LONDON, SHEMIN et RITTENBERG (57) de l'aptitude des hématies de malades atteints de sicklanémie à synthétiser *in vitro* leur hémoglobine à partir de glycocolle marqué au N 15, a pu laisser croire à une anomalie du système enzymatique présidant à cette synthèse (in *Pathologie chimique* de POLONOVSKI et collaborateurs). Les expériences ultérieures des mêmes auteurs montrent qu'il n'en est rien, car les hématies jeunes de lapins, saignés à plusieurs reprises ou traités à la phénylhydrazine, sont capables d'une synthèse identique. La synthèse de l'hémoglobine par les hématies est un fait général et non particulier aux hématies des sujets atteints de drépanocytose.

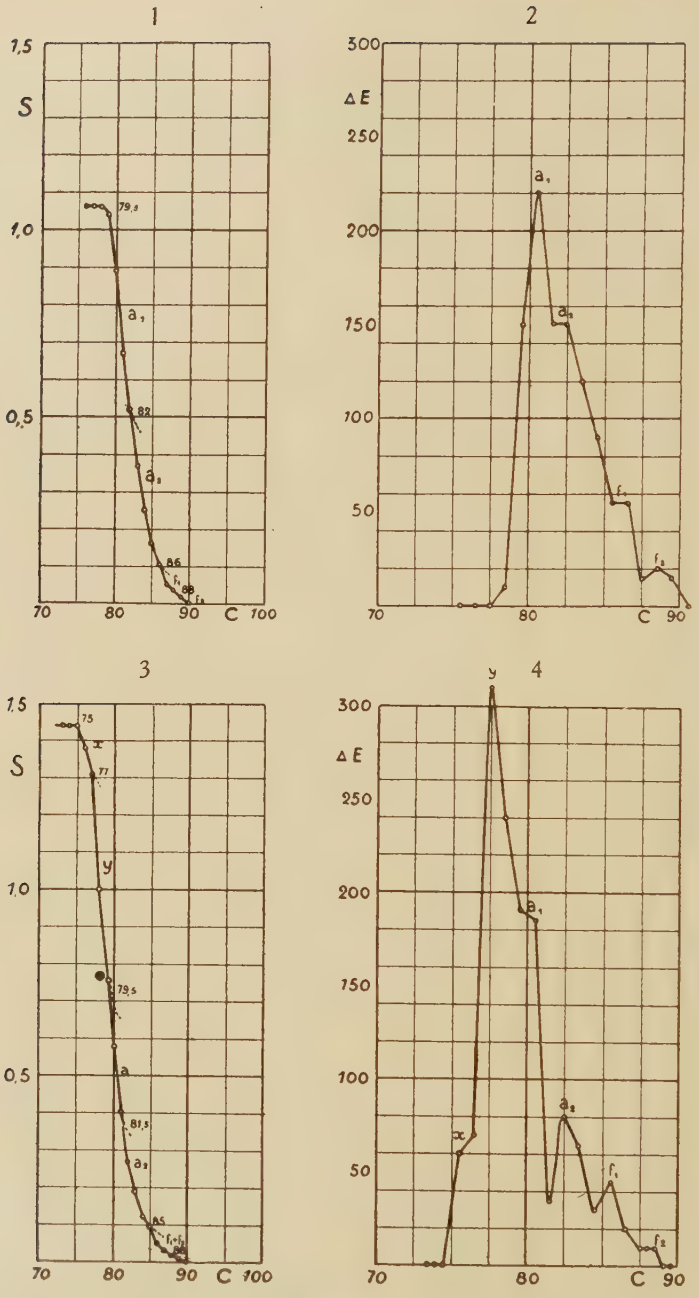
b) *Coexistence de l'hémoglobine S avec d'autres hémoglobines.*

Sicklémie.

Les hématies renferment les deux types d'hémoglobine S et N (38-39-44). Dans une série de quarante-deux individus sicklémiques, la proportion d'Hb S varie de 24 à 45 % suivant les cas (44). Chez les sicklémiques il n'existe pas de fraction hémoglobinique alcali-résistante (50-51).

Les différences constatées dans le taux d'Hb S sont familiales et d'origine génétique probable ; le sexe, l'âge et le milieu extérieur n'exercent aucune influence. L'étude de quarante-deux sicklémiques d'une part (44) et de trente-deux d'autre part (48) indique s'il existe une tendance nette à deux modalités, l'une à 34-36 %, l'autre à 40-42 % (48).

L'hémoglobine des sujets sicklémiques, que nous avons détectés à l'hôpital Michel-Lévy de Marseille, a été étudiée par les Professeurs ROCHE et DERRIEN et leurs collaborateurs. La méthode de relargage de COHN a été utilisée. (Les



Variation de la solubilité de la COHb totale, d'un noir normal (1 et 2) et d'un noir sicklémique (3 et 4), en fonction de la concentration en mélange équimoléculaire de phosphates mono- et dipotassique (t^o = 24° — PH = 6,5. Temps d'équilibration = 18 heures).

1 et 3. — Variation de la solubilité S.

détails techniques sont donnés dans la thèse de Mlle de SAINT-PIERRE (52) qui rapporte l'étude des cinq premiers cas). Nous possédons actuellement les résultats de quinze cas : le relargage de la carboxyhémoglobine de ces sujets par un mélange équimoléculaire de phosphates mono- et dipotassique à concentration croissante montre que la fraction S précipite dans des concentrations légèrement inférieures à 80 % ; cette fraction se subdivise en deux parties de solubilités différentes *x* et *y* (cf. graphique) ; la proportion de l'hémoglobine S varie suivant les individus de 34 à 56 %, avec une moyenne d'environ 45 % ; dans un cas cependant un taux de 64 % est présent ; des travaux sont actuellement en cours pour déterminer si la méthode de COHN et l'électrophorèse donnent des résultats concordants. Aucun de ces quinze sicklémiques ne possédait de fraction alcali-résistante.

Sicklanémie proprement dite, type Herrick.

Les premières études suggéraient que les hématies renferment 100 % d'hémoglobine S (38). En réalité un taux de 5 à 20 % d'hémoglobine électrophorétiquement normale est présent (44). L'étude de cinquante-deux cas de sicklanémie permet à SINGER, CHERNOFF et SINGER (50-51) de montrer que dans tous les cas il existe une petite quantité, variant de 2 à 24 % suivant les malades, d'une hémoglobine alcali-résistante identique à l'hémoglobine fœtale (Hb F) ou très voisine (Hb F'). Il y aurait donc chez les sicklanémiques coexistence de deux hémoglobines anormales :

— Hémoglobine S dont le taux varie de 76 à 98 %.

— Hémoglobine F ou F' dont le taux varie de 2 à 24 %.

Abscisses : C = p. 100, en volume, de la solution de phosphates 3,5 M.

Ordonnées : S = concentration de la COHb dans la solution (dosage, par mesure de la densité optique ε, de la quantité de pigment demeurée en solution).

2 et 4. — Expression différentielle ΔE.

Ordonnées : ΔE = quantité relative de COHb précipitée par l'augmentation d'une unité de concentration en mélange salin ($\Delta E = \Delta S / \Delta C$, pour $\Delta C = 1$).

x et y = fractions correspondant à l'hémoglobine S ; dans ce cas, $x + y = 48$ %.

La fraction alcali-résistante n'est nullement spécifique de l'anémie drépanocytaire, mais se rencontre également dans l'anémie de COOLEY, dans certains cas de sphérocytose héréditaire de CHAUFFARD-MINKOWSKI, d'anémie chronique arégénérative, d'anémie de BIERMER non traitée, de leucémie aiguë ou chronique et d'anémie myélophtisique (50). Les sicklanémiques étudiés par CHOREMIS (275) possédaient 5 à 19 % d'hémoglobine alcali-résistante, alors que chez des thalassanémiques, cette fraction était beaucoup plus élevée.

Sicklanémie type Silvestroni - Bianco.

Cette forme résulte, comme nous le verrons, de l'association chez un même individu du trait sicklémique et du trait thalassémique. Dans le cas de STURGEON, ITANO et VALENTINE (282) l'hémoglobine de la malade est constituée de 70 % d'hémoglobine S et de 30 % d'une hémoglobine ayant une mobilité électrophorétique normale. Il est possible que cette dernière soit en totalité ou en partie de l'hémoglobine fœtale, car dans l'anémie de COOLEY l'existence du pigment fœtal à un taux de 50 % environ est démontrée (LIQUORI - 53-54).

Sicklanémie type Itano - Neel - Kaplan - Zuelzer.

Cette forme de découverte récente, qui se caractérise par ailleurs génétiquement et cliniquement, résulte de l'association chez un même individu de l'hémoglobine S et d'une nouvelle hémoglobine dite hémoglobine III, qui migre comme un ion positif plus rapidement que cette dernière (55). Deux modes de combinaison sont signalés : dans deux cas Hb S + Hb III à des taux à peu près égaux ; dans un cas Hb N + Hb S + Hb III à des taux respectifs de 13, 39 et 48 % (55-56).

THÉORIE ACTUELLE DE LA FALCIFORMATION

Dans les proméniscocytes l'oxyhémoglobine S est en solution, ses molécules étant orientées au hasard. Lorsque survient une baisse suffisante de la tension partielle en

oxygène, l'hémoglobine S passe à l'état réduit et cristallise à l'intérieur de l'hématie, ses molécules prenant une orientation parallèle. La réoxygénation renverse le phénomène par redissolution de l'hémoglobine S. L'hématie change de forme en partie du fait de la disposition des cristaux et en partie du fait de la perte d'eau qui accompagne le phénomène, comme le montre la différence de concentration de l'hémoglobine (teneur moyenne des globules en hémoglobine = 34 % ; teneur des cristaux en hémoglobine = 50 à 60 %). Le surplus d'eau, non renfermé dans les cristaux, diffuse hors de l'hématie par abaissement de la pression osmotique, provoquant ainsi l'affaissement de la « membrane cellulaire » (PERUTZ et MITCHISON - 40). Dans le S.C.T., la présence d'une forte proportion d'hémoglobine N élève la solubilité de l'hémoglobine de la cellule, de sorte qu'une désoxygénation plus poussée est nécessaire pour provoquer la falciformation (43).

Selon PAULING, ITANO, SINGER et WELLS (38) la globine de l'hémoglobine S posséderait une région particulière de sa surface, complémentaire d'une région différente, à laquelle elle peut s'unir à la manière d'une réaction antigène - anticorps. L'une de ces régions serait située très près de l'atome de fer d'un ou plusieurs hèmes ; lorsque l'atome de fer est combiné avec O^2 ou CO, le « complémentarisme » des deux régions serait considérablement diminué. Par réduction de la tension en oxygène les molécules d'hémoglobine pourraient être capables d'interactions, entre les deux régions complémentaires, suffisantes pour causer l'alignement parallèle des molécules. Cet alignement serait contrarié dans le S.C.T. par la présence de l'hémoglobine N qui ne posséderait pas les deux régions complémentaires, ou tout au moins une, et ne pourrait ainsi entrer dans les chaînes formées par les molécules d'hémoglobine S ; d'où la nécessité d'une pression partielle en oxygène plus basse, libérant des régions complémentaires plus nombreuses, pour obtenir une quantité de molécules d'hémoglobine S suffisante pour la falciformation.

POSSIBILITÉ DE FACTEURS ASSOCIÉS

Comme le remarquent eux-mêmes PERUTZ et MITCHISON (40), leur explication n'est qu'une tentative, qui ne tient pas compte de possibles altérations, différentes de celle de l'hémoglobine. Certaines notions récentes laissent supposer que le mécanisme de la falciformation n'est pas aussi simple. Il n'est peut-être pas inutile de faire le point de nos connaissances.

1. — ROLE DE LA MEMBRANE ET DU STROMA

Il semble être sinon nul, tout au moins très effacé. En effet :

— Quand un amas concentré d'hématies falciformes est traité par la saponine sous atmosphère d'azote, la destruction de la « membrane » ne produit aucun changement de forme des drépanocytes. En oxygénant la préparation on obtient une solution claire d'hémoglobine (43).

— Les stromas ou les fragments de stroma, obtenus par hémolyse des proméniscocytes avec 5 à 10 volumes d'eau distillée, présentent le phénomène de la falciformation sous l'action d'un agent réducteur tel que le métabisulfite de sodium. Le phénomène continue à se manifester parce que ces stromas contiennent un reste d'hémoglobine à une concentration correspondant environ au sixième de celle du globule rouge intact. En utilisant 100 volumes d'eau distillée, le reste d'hémoglobine, très faible, est insuffisant pour produire la falciformation (58).

PONDER se demande si le complexe cénaptique hémoglobine-lipo-protéine ne jouerait pas un rôle primordial et si le groupement lipido-protéique ne serait pas lui aussi anormal (58). Cette hypothèse est à rapprocher de la constatation d'une teneur anormale en lipides dans les hématies de sujets sicklanémiques (59).

2. — Role de l'anhydrase carbonique

Cet enzyme, qui joue un rôle important dans le transport et l'échange du CO^2, a été impliqué dans la falciformation par Tomlinson et Jacob (29), à la suite de résultats contredits depuis par Singer et Robin (457) et Trincao (201). Reconsidérant le problème, Schneider, Levin et Haggard (35) sont amenés à conclure que :

— La teneur en anhydrase carbonique des prémiscocytes correspond à celle des hématies normales.

— Le lavage des prémiscocytes au sérum physiologique, jusqu'à ce que la falciformation n'apparaisse plus, ne provoque pas de perte significative d'anhydrase carbonique, un taux de 90 % étant retrouvé dans les hématies lavées.

— L'addition d'anhydrase carbonique aux hématies lavées ne leur restitue pas leur aptitude à falciformer.

La première partie de ces conclusions est confirmée par Vallée et col. (36).

3. — Role des électrolytes

Selon Erickson et col. (59) la concentration du potassium de l'hématie sicklanémique est inférieure de 10 % à celle de l'hématie normale.

Utilisant le potassium radioactif, Murphy et Shapiro (27) ont observé que les hématies de leur malade étaient environ deux fois plus perméables au potassium que les hématies d'un témoin.

Récemment Tosteson, Shea et Darling (60) ont rapporté les résultats d'une série d'expériences entreprises à la suite de la constatation d'une hyperkaliémie chez trois sujets sicklanémiques :

— A l'état désoxygéné, les hématies falciformes de malades atteints de S.C.A. perdent du potassium et fixent du sodium presque immédiatement et continuent à le faire

pendant au moins vingt-quatre heures. Les hématies normales désoxygénées ne présentent pas ce phénomène.

— Durant au moins la première demi-heure l'échange K - Na peut être réversible en présence d'une réoxygénation.

— Cet échange ne se produit pas en l'absence de O^2 si la falciformation est empêchée par du CO. L'anoxie n'en est donc pas responsable.

— Il n'est pas encore possible de dire si ce phénomène est lié aux propriétés physiques de l'hémoglobine S réduite ou à une altération de la membrane de l'hématie.

— A l'état oxygéné (forme discoïde) la concentration du potassium de l'hématie est inférieure et celle du sodium supérieure aux valeurs correspondantes de l'hématie normale.

4. — Role des composés sulfhydryles

Certains de ces composés (SH^2 - B.A.L. - Cystéine - Glutathion) accélèrent notablement la vitesse de falciformation et sont à la base de techniques rapides (456).

Comme nous l'avons vu, la molécule d'hémoglobine S contient un groupement SH de plus que la molécule d'hémoglobine N (45). Cette constatation a conduit Kass, Ingbar, Harris et Ley (46) à une expérimentation dont les résultats sont les suivants :

— Les inhibiteurs sulfhydrylés empêchent la falciformation *in vitro*.

— Le glutathion réduit (G - SH) des hématies de malades sicklanémiques, est beaucoup plus élevé que celui des hématies normales.

— La dialyse saline prolongée des hématies leur ôte le glutathion et les rend incapable de falciformer. Il est raisonnable de croire que des variations dans la soustraction de

ce produit expliquent les résultats contradictoires signalés à la suite d'expériences de lavages (cf. *supra*).

— L'A.C.T.H. altère la teneur en G - SH des hématies et change le rapport SH / N des protéines. Son introduction dans l'organisme empêche la falciformation.

Cette action de l'A.C.T.H. est confirmée par des succès thérapeutiques sur lesquels nous reviendrons (72-532).

5. — Role des composés phosphorylés

L'étude du « turnover time » *in vitro* du phosphore radioactif P 32 montre que l'échange du phosphore est altéré dans le S.C.T. et la S.C.A., les « turnover times » respectifs étant en heures : 7,1 et 15,3 (normal 6,3). Cette anomalie n'a rien de surprenant si l'on considère l'étroite relation qui existe entre la phosphorylation et l'oxydation (61).

Si poussée que soit notre compréhension du phénomène de la falciformation, elle est susceptible de plus de précisions. Cette révision nous a permis de constater que les rôles de la membrane et de l'anhydrase carbonique peuvent être écartés, mais qu'il ne reste pas moins de nombreuses inconnues dans le domaine des échanges électrolytiques et phosphorés liés au phénomène et dans le rôle certain qu'y jouent les composés sulfhydrylés.

ÉTIOLOGIE

La nature infectieuse de la maladie, qui eut autrefois quelque crédit, n'est plus admise aujourd'hui. Tréponème, bacille de Koch, streptocoque, tour à tour incriminés, ont vu leur responsabilité rejetée par les solides arguments des généticiens.

Outre la génétique, nous envisagerons dans ce chapitre les rôles de l'âge, du sexe et des groupes sanguins.

INFLUENCE DU SEXE

1. — Sicklémie

Le sexe féminin prédomine nettement dans les statistiques de Cardozo (75) et de Ogden (248) : respectivement 83 femmes sur 119 et 35 femmes sur 38 porteurs de la tare. Dans un village de Gambie, Evans (164) fait une observation inverse : 10 hommes sur 13 porteurs. Les 60 cas de Killingsworth et Wallace (104) se répartissent quasi équitablement : 27 hommes et 33 femmes. Le tableau I, dans lequel sont dédoublés certains des chiffres analysés plus loin, nous permet d'atteindre cette dernière conclusion.

La différence sexuelle est négligeable toutes les fois que les sexes comparés appartiennent à un même groupe ethnique et que cette comparaison porte sur des chiffres suffisamment élevés.

2. — Sicklanémie

Sur 49 cas rapportés par Anderson et Ware (285) 31 sont des hommes. Même prédominance pour Scott et col. (72) : 27 hommes pour 10 femmes. Pour Diamond (cité par 72),

les femmes sont plus souvent atteintes ; de même les 88 cas des LAMBOTTE-LEGRAND (207) montrent une prédominance féminine : 1,7/1. Une revue des séries rapportées durant les cinq dernières années (*tableau II*), permet de rejoindre WINTROBE pour lequel le sexe ne joue aucun rôle (288).

TABLEAU I. — **SICKLÉMIE ET SEXE**

AUTEURS	POURCENTAGES		AUTEURS	POURCENTAGES	
	Hommes	Femmes		Hommes	Femmes
MIYAMOTO (95) ...	4,8	7,1	TEIXEIRA (199) ...	31,4	20,9
GRAHAM (100)	8,9	7,7	FINDLAY (170)....	11,2	12,6
DIGGS (103)	8,3	8,2	BEET (171)	12,5	13,3
AHMANN (103)	9,6	9,7	GOSDEN (175)	27,7	29,2
SWITZER (106)	12,8	13,9	COLBOURNE (184) .	19,5	24,4
MC GAVACK (125)..	6,7	9	PARENT (205)	28,5	33,3
MONTESTRUC (120)	5,4	5,7	PALES (213).....	8,2	6,3
LANGUILLON (122).	8,2	7,9	JELLIFFE (192) ...	19,2	23,6
VAN DER SAR (124)	9,4	12,3	LINHARD (c. pers.).	5,6	4,9

INFLUENCE DE L'AGE

1. — SICKLÉMIE

Il ne semble pas y avoir de variations significatives en fonction de l'âge. Celles que rapportent certains auteurs sont plus apparentes que réelles et dues surtout au fait que

TABLEAU II. — **SICKLANÉMIE ET SEXE**

AUTEURS	Nombre de cas rapportés	Hommes	Femmes
GROVER (286)	48	24	24
LEGANT et BALL (361)	26	12	14
CARROLL et EVANS (364)	49	31	18
HENDERSON (287).....	54	28	26
AARON (326)	85	40	45
Total	262	135	127
Pourcentage.....		51,5	48,5

les groupes comparés ne sont pas de même grandeur numérique et sont parfois constitués d'individus d'origines ethniques différentes (cas de PALES et LINHARD par exemple - 213).

Une comparaison grossière, entre enfants de tous âges et adultes de tous âges également, montre peu de différences (*tableau III*).

TABLEAU III. — **SICKLÉMIE ET AGE**

AUTEURS	Enfants	Adultes
GRAHAM (100)	7,5	8,3
DIGGS et col. (103)	9,9	7,3
KILLINGSWORTH (104)	6	5
CARDOZO (75)	12,2	8,6
SWITZER (106). - Hommes	20,7	12,8
SWITZER (106). - Femmes	18,2	13,9
PALES (213)	6,2	10,5
VANDEPITTE (com. pers.)	27,6	25,7

Une comparaison plus nuancée (*tableau IV*) permet une conclusion identique. Les chiffres de FINDLAY (170) sembleraient indiquer que la sicklémie ne permet pas d'atteindre

TABLEAU IV. — **INCIDENCE DU S.C.T. SUIVANT L'AGE**

RÉGIONS	AUTEURS	Enfants		Adultes		Vieillards plus de 50 ans
		1-5 ans	5-15	15-30	30-50	
A.O. Anglaise	FINDLAY et coll. (170)	11,9	9,6	10,9	12,7	4
Martinique	MONTESTRUC (120)	2,5	3,5	3,6	5,6	12,5
Guadeloupe	LANGUILLON (122)	8	6,4	8,8	7,8	9
Nigéria	JELLIFFE (192)	28,3	26,6	21,4	26,9	
Ouganda	LEHMANN (90) :					
	Tribu Bagishu	17	44	27		26
	Tribu Lango	37	30	34		39
Rhodhésie	BEET (171)	17,6	12,1	12,9		
Rhodhésie	BEET (173)	17,1	11,3	11,2		
Tanganyika	MACKEY (182)	16,4	20	23,3		
Congo Belge	PARENT (205)	31,5	37,6	30,1		
Congo Belge	VAN DEN BERGHE (206) :					
	Bantous Baluba	16,5		23,7	18,3	
	Pyg. Efe Ituri	21,8		30,4	24,2	38,6

un âge avancé : net fléchissement du taux chez les vieillards. Ceux de MONTESTRUC (120) sont nettement en contradiction avec ce point de vue ; pour l'auteur les faibles taux de l'enfance s'expliqueraient par l'ampleur du métissage existant dans les jeunes générations, possibilité à admettre sous toutes réserves, au vu des résultats de LANGUILLON (122), à la Guadeloupe, où le mélange racial n'est guère différent.

Sans préjuger de son rôle morbide, la sicklémie ne nous paraît pas être un facteur de léthalité important, son taux restant assez stable dans un même groupe ethnique, quel que soit l'âge des sujets examinés.

2. — SICKLANÉMIE

Les premiers auteurs ont reconnus très tôt l'incompatibilité de la S.C.A. avec une longue vie. Passant en revue 49 cas antérieurs à 1932 ANDERSON et WARE (285) notent une nette prédominance chez les jeunes : 4 cas seulement au-dessus de 30 ans et un au-dessus de 40. Des 48 cas de GROVER (286), seuls 3 ont plus de 30 ans. Sur les 54 de HENDERSON 4 ont plus de 40 ans, le plus vieux ayant 50 ans (287). Occasionnellement des cas sont signalés au-dessus de 50 ans (9-74-75-249-361-364, etc.). Ils sont très rares, sinon exceptionnels. La plupart des malades meurent dans la première décade, très peu survivent à la troisième (WINTROBE - 288). Telle est également l'opinion de la quasi-totalité des auteurs anglo-saxons.

La rareté apparente de la S.C.A. en Afrique s'explique sûrement par la forte mortalité des jeunes qu'elle atteint. Au Congo Belge, les LAMBOTTE-LEGRAND (207), observent 88 cas infantiles et s'informent de leur devenir par la suite : sur 81 dont les familles peuvent être retrouvées, 51 sont décédés, 3 avant 6 mois, 22 entre 6 mois et 1 an, 12 entre 1 an et 1 an et demi, 9 entre 1 an et demi et 3 ans et demi, 5 entre 4 ans et demi et 8 ans. L'éloquence de tels chiffres se passe de commentaires : 63 % de décès dans la première enfance.

Quoique héréditaire, la maladie ne s'extériorise pas dès la naissance. L'apparition des premières crises est plus ou moins précoce. La moyenne d'âge des premières manifestations serait de 3,2 ans pour CONLEY, MARTIN et RECINOS (68), de 3,5 ans pour SCOTT et col. (72), qui rapportent respectivement 58 cas et 37 cas infantiles. Les LAMBOTTE-LEGRAND (207) la situent entre 6 mois et 1 an.

3. — CAS PARTICULIER : LE NOUVEAU-NÉ

Ce qualificatif n'est pas limité à l'enfant qui vient de naître, mais concerne les sujets ayant moins de 4 mois, pour des raisons qui seront facilement comprises par la suite.

Sicklémie.

Les premiers cas de falciformation des hématies chez le nouveau-né sont rapportés par SYDENSTRICKER (8-9) et

TABLEAU V. — **INCIDENCE DU S.C.T. CHEZ LE NOUVEAU-NÉ**

TERRITOIRES	AUTEURS	NOUVEAU-NÉS			GROUPE TÉMOIN	
		Nombre examiné	Positifs	%	Nature	%
Martinique	MONTESTRUC (120)	26	0	0	Divers	5,5
Guadeloupe	LANGUILLON (122)	25	0	0	Divers	8
Nigéria	JELLIFFE (192)	51	0	0	Divers	23,7
Tennessee - USA	DIGGS et col. (103)	159	6	3,7	Divers	8,3
Washington - USA	SCOTT et col. (67)	262	9	3,4	Enfants	7,6
New-York - USA	WATSON et col. (66)	226	19	8,4	Mères	8
Ouganda	LEHMANN (90)	80	17	21,25	Mères	17,5
Côte de l'Or	EDINGTON (73)	384	71	18,4	Mères	18,2
A.O. Anglaise	FINDLAY et col. (170)	25	9	36	Divers	12,4

		NOUVEAU-NÉS			GROUPE TÉMOIN	
		Age	Examinés	%	Nature	%
Congo Belge	LAMBOTTE-LEGRAND (207)	1 à 15 jours	53	7,5	Au - dessus de 4 mois	21,8
		15-30 jours.	57	15,7		24
		1 à 2 mois..	38	18,4	Nourrissons	23,1
		2 à 4 mois..	66	18,2	Ecoliers....	

Mulherin (62) : 2 cas diagnostiqués à la naissance par examen du sang du cordon et 2 cas faisant leur preuve le troisième et le cinquième jour. Par la suite, les cliniciens s'attachent à retrouver la tare chez les enfants nés de mères sicklanémiques. Théoriquement tous doivent falciformer ; en réalité il n'en est pas toujours ainsi ; passant en revue la littérature obstétricale Beacham (433) trouve 10 cas de S.C.T. sur 31 nouveau-nés examinés, ses résultats personnels étant de 19 cas positifs sur 28, soit 67,8 %, au lieu des 100 % attendus.

La recherche systématique chez les nouveau-nés pris au hasard, donne des résultats très variables. Graham et Mc Carty (100) notent 5 cas positifs sur 6 examinés, et Beck et Hertz (451) 1 sur 5. Dans le tableau V, nous passons en revue des séries plus importantes. Les 3 premières séries sont absolument négatives ; les 2 suivantes donnent un taux inférieur de moitié à celui du lot témoin ; les 3 suivantes concordent parfaitement avec ce dernier ; celle de Findlay (170) donne un taux trois fois supérieur à celui du groupe témoin, ce qui, semble-t-il, s'explique par l'inclusion d'homozygotes appelés à disparaître. Enfin l'étude des Lambotte-Legrand (207) met en évidence une augmentation progressive du taux.

Si les dernières séries permettent de conclure que le S.C.T. se manifeste chez les nouveau-nés à un taux semblable à celui des autres individus du même groupe ethnique, les premières suggèrent que sa mise en évidence est malaisée. Les recherches de Watson, Stahmann et Bilello (66) en fournissent l'explication : chez les 18 sicklémiques de leur groupe témoin, le pourcentage des hématies falciformes des préparations scellées dépasse toujours 84 % et est, en général, de 100 % en vingt-quatre heures ; par contre, dans des conditions d'examen identiques, chez les 19 sicklémiques nouveau-nés, 11 % des hématies en moyenne (0,5 à 29,5 %) falciforment en 48 ou même 72 heures, ce pourcentage demeurant inchangé avec la méthode de Hahn et Gillespie utilisant une chambre à CO^2.

Pensant que la difficulté de falciformation des nouveau-nés est due à la présence de l'hémoglobine fœtale, ces auteurs suivent 11 enfants jusqu'à l'âge de 4 mois : le degré de falciformation augmente progressivement pour atteindre une moyenne de 90 %, comme dans le groupe témoin. A la naissance les hématies sont de type fœtal et leur remplacement par des hématies de type adulte a lieu progressivement jusqu'à l'âge de 4 mois où il est complet ; cette période correspond à la durée de vie de l'hématie et sa terminaison coïncide pratiquement avec la disparition de l'hémoglobine fœtale. Ainsi durant les 4 premiers mois seules les hématies, qui contiennent de l'hémoglobine adulte de type S, sont capables de falciformer, et leur nombre augmente à mesure qu'elles sont élaborées pour remplacer les hématies de type fœtal détruites.

Cette augmentation progressive du degré de falciformation chez le nouveau-né est confirmée par Scott et col. (67), Lambotte-Legrand (207) et Edington (73).

Il est certain que, dans les cas où elle est observée, l'augmentation du pourcentage du S.C.T. est plus apparente que réelle et qu'un examen plus attentif, non limité à la vingt-quatrième heure, aurait décelé dans les premiers groupes des pourcentages identiques au dernier, comme dans les cas de Watson et col., de Lehmann et d'Edington. Une dernière lecture à la vingt-quatrième heure est insuffisante pour détecter les faibles degrés de falciformation des nouveau-nés.

La découverte de l'hémoglobine S est venue depuis confirmer les vues de Watson, Stahmann et Bilello concernant le rôle nul de l'hémoglobine fœtale dans la falciformation.

Sicklanémie.

Elle est d'autant plus rare chez le nouveau-né que la presque totalité de l'hémoglobine doit être du type S dans la forme anémique. Néanmoins, des cas exceptionnels ont

pu être observés avant l'âge de 4 mois (9 - 63 - 64 - 65 - 69 - 70 - 71 - 72), les deux plus précoces étant celui de HELDRICH (71) diagnostiqué le troisième jour après la naissance et celui de FRAZIER et RICE (70) faisant sa preuve le dix-neuvième jour. VANDEPITTE (communication personnelle) signale un malade âgé de 7 semaines.

INFLUENCE DES GROUPES SANGUINS

La première recherche systématique dans ce sens est l'œuvre de CARDOZO (75) : les 121 noirs sicklémiques testés se répartissent dans les 4 groupes O, A, B, et AB de la même manière que 1.143 noirs non tarés ; même sériation dans les trois groupes du système MN. LINHARD (communication personnelle, dans laquelle est incluse l'étude rapportée antérieurement avec PALES - 213) s'est livré à une recherche semblable en y adjoignant la répartition dans les groupes des systèmes Rh et P. Dans les tableaux VI à IX, nous comparons ses résultats avec les pourcentages trouvés chez les noirs non sicklémiques par divers auteurs. Il ne paraît y avoir aucune variation.

TABLEAU VI. — **SICKLÉMIE ET SYSTÈME A.B.O.**

GROUPES	NOIRS NORMAUX		NOIRS SICKLÉMIQUES	
	CARDOZO (75)	LINHARD	CARDOZO (75)	LINHARD
O	51,2	51,7	53,7	43,7
A	24,6	22,4	26,4	26,3
B.....	19,8	23,5	14,9	27,8
AB	4,4	2,3	4,9	2,1

TABLEAU VII. — **SICKLÉMIE ET SYSTÈME M - N**

GROUPES	NOIRS NORMAUX		NOIRS SICKLÉMIQUES	
	CARDOZO (75)	LINHARD	CARDOZO (75)	LINHARD
M	29,2	18,0	31,7	22,8
N	26,8	40,9	25,4	37,1
MN	44,0	41,1	42,8	40,0

TABLEAU VIII. — **SICKLÉMIE ET SYSTÈME Rh**

Groupes	Noirs normaux			Noirs sicklémiques (Linhard)
	U.S.A. d'après Boyd (76)	Bantous (Altmann et Lewis - 79)	Dakar (Linhard)	
rh	8,1	5,3	7,2	8,6
Rh 1.....	20,2	27,0	7,8	8,6
Rh 2.....	22,4	0	13,8	20,0
Rh 0.....	41,2	64,3	69,9	62,8
Rh 1 - Rh 2 ...	5,4	2,3	1,3	—
rh'	2,7	1,0	0,1	—

TABLEAU IX. — **SICKLÉMIE ET SYSTÈME P**

Groupes	Noirs normaux (U.S.A.)		Noirs sicklémiques
	Landsteiner et Levine (80)	Wiener (81)	Linhard
P + ...	97,8	97,7	97,1
P —	2,2	2,3	2,8

Toutefois, Snyder, Russel et Graham (77), en appliquant le procédé de Finney, ont pu démontrer mathématiquement, par l'étude de 33 familles, l'existence d'un linkage entre le gène sicklémique et les types M - N ; un rapport plus récent, que nous n'avons pu consulter, complète leurs premières recherches (78). Aucune liaison génétique n'a pu être mise en évidence avec les gènes des systèmes A B O et Rh. (77).

ÉTUDE GÉNÉTIQUE

Dès le troisième cas rapporté en 1915, Cook et Meyer (5) dégagent le caractère familial de la nouvelle entité clinique et notent que « la possibilité d'une anomalie héréditaire se suggère d'elle-même ».

En 1923, Huck (7) étudie les trois générations successives de deux familles et retrouve à tous les étages la dystrophie érythrocytaire, démontrant ainsi sa transmission

suivant les lois mendéliennes de la dominance. L'examen de l'une des familles pratiqué par TALIAFERRO (82) permet de préciser que l'hérédité de la drépanocytose est liée à un gène unique d'expression variable suivant les individus, cette variation expliquant la présence d'une anémie chez les uns et son absence chez les autres.

Cette hypothèse qui reçoit diverses confirmations (83-84), reste incontestée jusqu'à 1947, année où NEEL entreprend une série de recherches auxquelles un point final n'est pas encore donné.

1. — THÉORIE DE NEEL

Frappé de l'existence de caractères communs rapprochant la drépanocytose de la thalassémie, dont il vient de faire l'étude génétique, NEEL (85) émet l'hypothèse que, comme pour cette dernière, la transmission de la dystrophie falciforme est due à un gène dominant qui, à dose unique (hétérozygotisme), se traduit par le S.C.T. et à dose double (homozygotisme), par la S.C.A.

Dans une note préliminaire (86), il démontre mathématiquement que la théorie d'un gène unique à expression variable est irrecevable et rapporte les résultats des tests de falciformation effectués chez les 42 parents de 29 malades atteints de S.C.A. : tous sans exception sont porteurs de drépanocytes et leurs enfants sicklanémiques sont donc des homozygotes.

Simultanément et indépendamment, BEET (87) rejoint la conception de NEEL, en se basant sur l'étude d'une famille Bantou dont les deux géniteurs présentent la falciformation.

L'hypothèse de l'homozygotisme des sicklanémiques et de l'hétérozygotisme des sicklémiques reçoit par ces deux rapports une sérieuse confirmation, qu'appuient à leur tour les résultats de PAULING et col. (38) concernant la distribution de l'hémoglobine S, les anémiques en possédant deux fois plus que les non anémiques.

La situation en Amérique.

En 1951, NEEL (88) apporte les conclusions suivantes basées sur l'étude de 75 fratries comprenant 465 individus:

— Sur un total de 94 parents d'enfants sicklanémiques, 93 présentent le S.C.T. (dans 33 cas les deux parents ont été testés et dans 28 cas un seul a pu l'être).

— La fréquence de la S.C.A. chez les descendants varie de 0,18 à 0,26.

— Lorsque les deux géniteurs falciforment, le rapport des sicklémiques aux normaux est approximativement de 2/1. Lorsqu'un seul géniteur falciforme, ce rapport est d'une manière significative inférieur à 1/1.

— Les 4 enfants de la série, dont l'un des parents est atteint de S.C.A., présentent tous le S.C.T.

Tous ces faits se superposent aux prévisions théoriques ; dans un seul cas, 2 parents normaux possèdent 6 enfants normaux et 1 enfant sicklémique ; or, dans ce cas, les groupes sanguins permettent d'exclure la paternité du père pour l'un des enfants normaux, ce qui jette un doute sur le véritable père du sicklémique.

La situation en Afrique.

En 1949, RAPER (89) établit une comparaison entre les deux continents et observe que, si le S.C.T. atteint des taux nettement supérieurs à ceux des noirs américains, par contre la S.C.A. est rare, fait que TEIXEIRA (199) avait déjà remarqué.

Nous nous sommes livrés à une recherche aussi soigneuse que possible dans la littérature africaine (159 à 213) antérieure à 1950 et nous n'avons pu trouver, comme RAPER, qu'une centaine de cas de S.C.A. (plus de précision étant impossible car de nombreux cas sont contestables et d'ailleurs contestés (89), quelques-uns même étant désavoués par leurs auteurs les années suivantes). Or, dans un pays qui foisonne en sicklémiques hétérozygotes (40 millions sur la base d'un taux de S.C.T. uniforme théorique de 20 %,

selon RAPER - 89), il est surprenant de trouver aussi peu d'homozygotes anémiques.

Se basant sur cette constatation et sur des impressions beaucoup moins probantes, telle que l'absence de S.C.A. chez les Indiens « Black Carib » (125), RAPER critique la théorie de NEEL et suggère que l'apparition de la S.C.A. peut dépendre de quelque facteur apporté par le croisement de la race noire avec les autres races, en particulier la race blanche, ce qui expliquerait l'incidence élevée de l'anémie chez les noirs américains fortement métissés et sa rareté chez leurs ancêtres africains. LEHMANN (90) approuve les conclusions de RAPER et croit les étayer par l'observation d'un taux uniforme d'individus porteurs de drépanocytes dans les divers lots d'âges différents d'un même groupe ethnique, ce qui démontre uniquement, à notre avis, que la sicklémie n'est pas un facteur significatif de mortalité ; cet auteur ne donne d'ailleurs aucune information sur le devenir des nouveau-nés sicklémiques, information qui serait d'un intérêt considérable, lorsque l'on considère les résultats que les LAMBOTTE-LEGRAND (207) ont pu tirer de l'étude de nourrissons.

En effet, au Congo Belge, dont la population en majorité Bantou est apparemment peu différente des Bantous de l'Ouganda étudiés par LEHMANN, ces auteurs ont réuni, en 2 ans, 98 cas infantiles de sicklanémie, en utilisant des critères de diagnostic éprouvés. L'étude génétique de ces cas et de 205 sicklémiques se superpose littéralement à celle de NEEL :

— L'examen des parents des 205 enfants sicklémiques permet de retrouver la tare chez l'un des parents au moins dans 96,1 % des cas.

— Dans les cas où la mère seule est porteuse de drépanocytes, les enfants se répartissent en 72 sicklémiques et 71 normaux.

— Les familles dont tous les enfants sont porteurs de la tare (enfants d'homozygotes) se trouvent en nombre légèrement inférieur à celui fixé par les lois de la probabilité, les parents étant supposés hétérozygotes, ce qui indique

l'absence infiniment probable d'homozygotes parmi les parents porteurs de drépanocytes.

— 12 % des enfants sicklémiques ont leurs deux parents porteurs de la tare, le chiffre théorique étant de 13 % pour une incidence du S.C.T. de 23 %, chiffre trouvé au Congo Belge.

— Dans 90 cas, les deux parents d'enfants sicklanémiques ont pu être testés ; dans 80 cas tous les deux sont sicklémiques, seule la mère l'est dans 8 cas, seul le père l'est dans 2.

— L'absence d'homozygotes parmi des centaines de parents examinés permet de conclure que, pratiquement, tous les homozygotes présentant la S.C.A. sont éliminés avant l'âge adulte (cf. *supra* les taux de mortalité infantile rapportés par les mêmes auteurs).

VANDEPITTE et ses collaborateurs (communication personnelle) qui ont entrepris une étude extensive, au Congo Belge également, confirment la plupart des résultats précédents : plus de 100 cas infantiles de S.C.A. ont été diagnostiqués en quelques mois ; après deux ans la plupart des malades ont succombé ; en contraste, un unique cas adulte a été dépisté au Congo Belge (209), fait qui est très significatif.

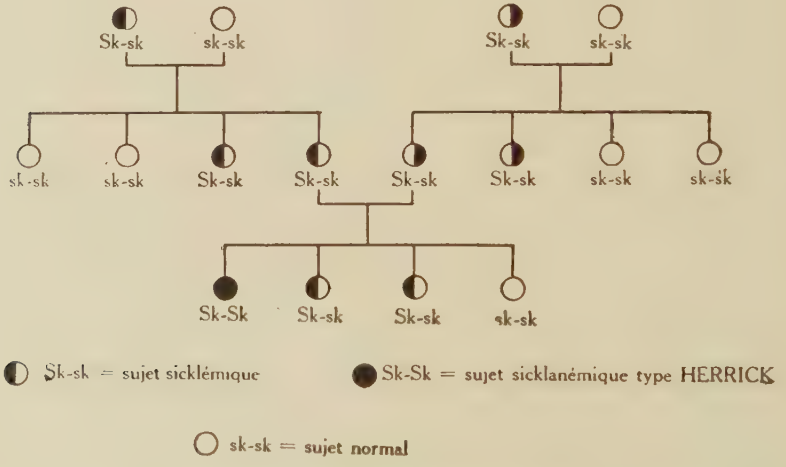
Une note préliminaire de FOY, KONDI et BRASS (185) rapporte une situation identique au Kenya. Ces auteurs ont testé 27 nourrissons de la tribu Jaluo (l'une des tribus étudiées d'ailleurs par LEHMANN), 4 avaient le S.C.T. et 3 une S.C.A., les parents de ces 3 enfants étant tous les deux porteurs de la tare. Une seconde note des mêmes auteurs (194) signale que les 3 nourrissons précédents n'ont pas survécu et fait en outre état de recherches effectuées chez les tribus d'Afrique Orientale Portugaise : sur 210 individus, 82 présentent des drépanocytes et parmi eux 9 ont une S.C.A., 8 ayant un âge inférieur à 2 ans et le neuvième étant âgé de 18 ans.

Ainsi les critiques de RAPER et de LEHMANN, appuyées par JELLIFFE (192 - 195), perdent singulièrement de leur

portée. Il est probable que les travaux africains ultérieurs viendront confirmer dans les autres territoires la situation existant au Congo Belge, au Kenya et en Afrique Orientale Portugaise. Seule une recherche systématique et extensive dans les maternités indigènes, permettra d'observer chez les jeunes enfants la présence de taux de S.C.A. s'accordant avec les taux théoriques facilement déductibles à partir des incidences du S.C.T. dans les divers groupes ethniques. Il est regrettable que JELLIFFE (192), se trouvant pourtant dans de bonnes conditions pour une telle observation, n'ait pu la mener à bien au Nigeria.

2. — SCHÉMA DES LIAISONS GÉNÉTIQUES

La théorie de NEEL étant confirmée par les faits, il est possible d'envisager les liaisons héréditaires en représentant le gène sicklémique par Sk et son allèle normal par sk.



Il suffit d'ajouter que les descendants d'un homozygote (Sk-Sk) présenteront tous le S.C.T. si le second géniteur est normal, la moitié le S.C.T. et l'autre moitié la S.C.A. si le second géniteur est porteur de drépanocytes ; dans les deux cas aucun des enfants ne sera normal.

Dans des cas exceptionnels, les résultats pratiques ne correspondent pas aux prévisions théoriques. D'après NEEL (91) cinq explications au moins sont possibles :

— Pas d'identification du père légal au père biologique.

— Suppression de l'action du gène Sk par un modificateur génétique.

— Echec technique de mise en évidence de la falciformation.

— Mutation.

— Contribution par le géniteur apparemment normal d'un gène, ou de gènes, qui en conjonction avec l'unique gène Sk, transmis par l'autre géniteur, produit une forme de sicklanémie.

Cette cinquième explication nous conduit à la génétique des cas particuliers.

3. — CAS PARTICULIERS

Sicklanémie, type Silvestroni-Bianco ou maladie microdrépanocytaire.

La décrivant pour la première fois en 1946 chez une Italienne de la région de Rome, SILVESTRONI et BIANCO (276) observent que du côté maternel 3 cousins et 1 neveu sont porteurs de la microcythémie constitutionnelle (*Thalassemia minima* individualisée par ces mêmes auteurs) et du côté paternel 1 frère, 1 cousin et 1 neveu présentent le S.C.T. Leur hypothèse est la suivante : la coexistence chez un même individu du gène sicklémique et du gène thalassémique a produit une anémie empruntant des caractères à la fois à l'anémie de COOLEY et à l'anémie de HERRICK.

Divers autres cas semblables ont été rapportés par les auteurs italiens (277 - 278) lorsque POWELL, RODARTE et NEEL (280), à l'occasion du premier cas décrit aux U.S.A. chez un Sicilien, sont amenés à discuter les trois explica-

tions possibles de l'état hématologique rencontré chez de tels sujets :

— Les deux gènes sont localisés sur des chromosomes différents et hérités indépendamment. Il s'agit alors d'un type d'interaction de facteurs non alléliques.

— Le gène thalassémique est seul responsable de l'état (comme dans le syndrome de RIETTI - GREPPI - MICHELI ou *thalassemia minor*, avec présence d'une anémie chez un sujet hétérozygote), le gène sicklémique ne jouant aucun rôle dans l'anémie, comme dans le S.C.T.

— Les deux gènes sont membres d'une série d'allélomorphes multiples, au moins trois, thalassémique, sicklémique, et normal.

Dans une publication récente SILVESTRONI et BIANCO (283) rapportent l'étude génétique de 11 familles et semblent démontrer la première hypothèse formulée par les auteurs anglo-saxons : 9 des familles utilisables (les 2 autres pouvant inclure des causes d'erreur, car le père présente lui-même la maladie micro-drépanocytaire) comprennent 22 enfants atteints de la maladie, la théorie en prévoit 22,5. Surtout, dans un cas, le mariage d'un sujet micro-drépanocytaire avec un sujet normal produit un sujet micro-drépanocytaire, le père ayant transmis les deux gènes au fils, ce qui exclue la troisième possibilité. La représentation génétique du malade est Sk-sk-Ta-ta, où Ta représente le gène thalassémique et ta son allèle normal.

Il semble acquis que l'interaction des deux gènes, hérités indépendamment, produit une anémie ; néanmoins de nouvelles recherches génétiques paraissent nécessaires avant de l'admettre définitivement. Nous laissons deviner toutes les combinaisons possibles qui résultent de la dynamique des deux gènes suivant les divers mariages ; de telles considérations nous entraîneraient trop loin.

Sicklanémie, type Itano - Neel - Zuelzer - Kaplan.

Ce nouveau type décrit récemment (55 - 56), semble se comporter génétiquement comme l'anémie microdrépanocytaire : l'interaction des deux gènes (gène sicklémique et

gène de l'hémoglobine III, dominant également), coexistant chacun à dose unique chez un même individu (hétérozygotisme pour les deux gènes), produit un type d'anémie drépanocytaire de faible intensité.

Association sicklémie-elliptocytose.

Décrite par FADEM (94), cette association ne semble pas donner naissance à une anémie, contrairement aux associations précédentes. Les deux tares existent côte à côte sans interaction.

LINHARD (com. pers.) nous signale deux cas dans une même famille, mère et fils.

VANDEPITTE et PERRIN (com. pers.) ont observé trois nouveaux cas au Congo Belge ; dans un cas il y avait association sicklanémie-elliptocytose, ce qui permet de conclure que les deux gènes ne sont pas membres d'une série d'allémorphes et qu'il n'existe entre eux aucun linkage.

4. — FACTEURS DE COMPLEXITÉ

On sait que chez les sicklémiques hétérozygotes la proportion d'hémoglobine S est variable : 24 à 45 % (44). Ces différences ont conduit NEEL, WELLS et ITANO (48) à une étude familiale des variations ; bien que dans certains cas il puisse y avoir des différences importantes parmi les membres d'une même famille, il semble y avoir, en général, une similitude familiale et, dans le cadre de cette similitude, une tendance nette à une bimodalité : 34 à 36 % d'Hb S pour certaines familles, 40 à 42 % pour d'autres. Les conclusions des auteurs sont très nuancées, leurs bases n'étant pas encore assez solides :

— Il « peut » exister des gènes Sk qui diffèrent dans la proportion d'hémoglobine anormale dont ils sont responsables.

— Il existe « sûrement » des influences, probablement génétiques, capables de modifier la proportion d'hémoglobine anormale d'un individu hétérozygote.

Dans ce dernier cas ils font une tentative d'explication en introduisant un gène modificateur récessif, m, capable lorsqu'il est homozygote de diminuer la proportion de l'hémoglobine anormale. Toutefois, selon les auteurs, il serait prématuré de conclure.

5. — Fréquence des génotypes

L'hétérozygotisme pour le S.C.T. et l'homozygotisme pour la S.C.A. étant établis, il est facile, connaissant l'incidence du S.C.T. dans un groupe ethnique, de déduire la fréquence des homozygotes dans ce groupe.

Génotypes	*Fréquences*
Sk - Sk	$Sk^2 = q^2$
Sk - sk	$2\ Sk\ sk = 2\ q\ (1 - q)$
sk - sk	$sk^2 = (1 - q)^2$

En effet : 2 q (1 — q) = fréquence du S.C.T. = taux du S.C.T./100. La solution de cette équation permet de tirer q^2, fréquence des homozygotes.

Pour obtenir la fréquence du gène Sk qui, au point de vue anthropologique, « parle » davantage que le pourcentage du S.C.T., il suffit de déterminer la fréquence des sujets normaux, à partir de la fréquence du S.C.T. (92) :

sk^2 = fréquence des normaux = 1 — fréquence du S.C.T.

On déduit la fréquence du gène Sk de la relation suivante :

$$Sk = 1 - sk = 1 - \sqrt{\text{fréquence des normaux.}}$$

Nous donnons ces formules, car certains rapports (92-221) utilisent la fréquence du gène dans les comparaisons.

ETHNOLOGIE

Le concept d'une dystrophie raciale caractéristique des Noirs, qui s'était imposé dans la première moitié du siècle, a été considérablement battu en brêche au cours du dernier décénaire. Il est nécessaire de classer avec précision nos connaissances à ce sujet, à cause de l'importance anthropologique que certains auteurs attribuent à la drépanocytose. Nous envisagerons la distribution de la dystrophie falciforme et plus particulièrement de la sicklémie, dans les grands groupes raciaux tels que Boyd (76) les a récemment définis.

GROUPE AFRICAIN OU NÉGROIDE

1. — Négroides d'Amérique

Etats-Unis.

A la suite de Sydenstricker, Mulherin et Houseal (8), de très nombreux auteurs se sont attachés à déterminer les incidences du S.C.T. dans les Etats où les Noirs se sont fixés. Les résultats de ces enquêtes sont groupés dans le tableau X (d'après Margolies (108), complété).

Depuis leur implantation, à partir de 1619 (Herskovits, cité par 107), les esclaves africains ont donné naissance à un important groupement, vraisemblablement assez homogène. Il est donc permis de déduire l'incidence globale des U.S.A. en additionnant les diverses statistiques. Selon Neel (88) les enquêtes postérieures à 1933 sont beaucoup plus représentatives, les auteurs antérieurs étant moins familiers avec les techniques de falciformation et surtout

TABLEAU X. — **INCIDENCE DU S.C.T. AUX ÉTATS-UNIS**

AUTEURS	ETATS	TESTES	S.C.T. %
SYDENSTRICKER et col. (8)	**Georgie**	300	4,3
COOLEY et LEE (17)	**Michigan**	400	7,5
LAWRENCE (225)	**Tennessee**	100	5
MIYAMOTO et KORB (95)	**Missouri**	300	6,3
SMITH (96)	**Louisiane**	100	5
JOSEPHS (97)	**Maryland**	250	6,4
WOLLSTEIN et KREIDEL (98)	**New-York**	150	8,7
LEVY (99)	**New-York**	213	5,6
GRAHAM et MC CARTY (100)	**Alabama**	1.500	8,1
SYDENSTRICKER (dis. de 328)	**Georgie**	1.800	5,5
BRANDAU (101-102)	**Texas**	200	6,5
DIGGS et col. (103)	**Tennessee**	2.539	8,3
AHMANN (103)	**Floride**	674	9,6
BECK et HERTZ (451)	**Pensylvanie**	100	13
KILLINGSWORTH et col. (104)	**Texas**	1.205	5,3
HANSEN-PRUSS (452)	**Caroline du Nord**	100	14
CARDOZO (75)	**Illinois**	1.263	9,4
JOHNSON et TOWNSEND (238)	**Caroline du Sud**	719	7,9
TOMLINSON (453)	**Virginie-Ouest**	275	6,5
OGDEN (248)	**Louisiane**	692	6,5
HENDERSON et THORNELL (496)	**Soldats noirs**	312	7,4
WATSON et col. (66)	**New-York**	226	8
SCOTT et col. (67)	**Washington - D.C.**	209	7,6
MARGOLIES (108)	**Pensylvanie**	1.000	7,2
PERR (468)	—	250	6
SWITZER (106)	**Caroline du Sud**	3.066	13,4
MICKLER et DIGGS (463)	**Tennessee**	200	12
BEACHAM (433)	**Louisiane**	1.200	8,3
HODGES (107)	**Pensylvanie**	1.500	11,5
NEEL (88)	**Michigan**	1.000	9,1
SCHWARTZ et col. (547)	**Illinois**	5.022	8,8

l'introduction des méthodes modernes ayant apporté une plus grande précision. Les chiffres que nous obtenons concordent avec ceux de NEEL, bien que cet auteur ait omis certains résultats :

	Testés	*Positifs*	*Pourcentage*
Avant 1933	5.313	347	6,5
Après 1933	21.552	1.995	9,25

Le taux de 9 % peut être considéré comme représentatif des Négroïdes Américains. Les parallèles effectués entre les taux américains et les taux africains révélaient jusqu'en 1950

la nette infériorité des premiers, que l'on expliquait par le métissage. Depuis, les résultats de PALES et LINHARD (213) ont conduit à reconsidérer le problème, car les taux trouvés chez les Soudanais sont souvent inférieurs aux taux américains ; selon PALES et LINHARD, les premiers taux africains (Afrique Occidentale Britannique) donnaient le « faciès guinéen » de la sicklémie, alors que leur enquête d'A.O.F. en donne le « faciès soudanais ». Ainsi le « faciès américain » se situe à mi-chemin des deux, ce qui est d'ailleurs conforme aux données historiques, les négroïdes américains dérivant de la race mélano-africaine occidentale et donc à la fois ses deux sous-races soudanaise et guinéenne (214)[1]. Il n'y a, par conséquent, pas de différence majeure entre les taux africains et américains et si le métissage a joué un rôle de dilution tendant à abaisser le taux de sicklémie, ce rôle ne paraît pas être d'une grande importance aux U.S.A.

Il est probable que certains groupements américains qui possèdent les taux les plus élevés (Caroline du Nord et du Sud), sont constitués d'individus d'origine surtout guinéenne ; les noirs de Caroline du Sud représentent d'ailleurs un groupe assez homogène et relativement isolé (106).

Antilles.

Le malade de HERRICK était originaire de l'île de Grenade (1), celui de STEWART, de Cuba (228) ; depuis d'assez nombreux cas de sicklanémie ont été rapportés de Cuba (109 à 115 - 300), de Porto-Rico (116), de La Trinité (117), de la République Dominicaine (118-412) de la Martinique (119 à 121), de la Guadeloupe (122), de Curaçao (124 - 531), et des îles Sous-le-Vent (423). Les cas observés en France concernent l'un une Martiniquaise (13 - 14), l'autre un jeune Guadeloupéen (123).

Dans certaines îles l'incidence de la sicklémie a été déterminée, presque toujours sur un mélange de noirs et de métis. Les résultats sont groupés dans le tableau XI. Curaçao mis à part, le taux se situe au voisinage de 6 %. Il semble que dans ce cas le métissage ait joué un rôle de

(1) Ils dérivent aussi des Bantous de l'Angola dont l'indice sicklémique est de 8 % environ.

dilution important ; les croisements raciaux sont d'ailleurs très fréquents aux Antilles. L'enquête de Van Der Sar (124) a été pratiquée exclusivement dans la population noire de Curaçao, en bordure de la côte venezuelienne ; cela peut expliquer le taux plus élevé, qui concorde avec ceux trouvés en Amérique du Nord, en Amérique Centrale et en Amérique du Sud.

TABLEAU XI. — **INCIDENCE DU S.C.T. AUX ANTILLES**

Territoires	Auteurs	Testés	S.C.T. %
Cuba	Chediak et col. (112)	57	5,7
Cuba	Unanue (cité par 300)	..	6,3
Porto-Rico	Pons et Oms (116)	170	5,3
Martinique	Montestruc et Caubet (120)	1.000	5,5
Guadeloupe	Languillon (122)	3.000	8
Rép. Dominicaine	Herrera-Cabral (412)	138	5,8
Curaçao	Van der Sar (124)	2.499	10,7

Amérique Centrale.

Des cas de sicklanémie ont été décrits à Panama (126 - 307), au Costa-Rica (128) et au Mexique (129 - 130).

La détermination de l'incidence de la sicklémie a révélé des taux voisins de ceux d'Amérique du Nord et du Sud (*tableau XII*).

TABLEAU XII. — **INCIDENCE DU S.C.T. EN AMÉRIQUE CENTRALE**

Territoires	Auteurs	Testés		S.C.T. %
		Nature	Nombre	
Honduras	Mc Gavack et German (125)	Black Carib	300	8
Panama	Tomlinson (126)	Divers	3.000	8,2
Panama	Calero (127)	Noirs	264	14,3
		Mulâtres	106	12,6

Il est intéressant de noter que les Indiens « Black Carib », du Honduras sont des noirs presque purs qui se seraient implantés en Amérique Centrale antérieurement à l'expédition de Christophe Colomb (125).

Amérique du Sud.

La sicklanémie est signalée dans presque tous les Etats d'Amérique latine : Brésil (131 à 143 - 325 - 485), Argentine (144 à 147), Uruguay (148 - 149 - 320 - 340), Colombie (150 - 151), Pérou (152 - 153), Venezuela (154), Chili (155) et également en Guyane Hollandaise (156), Française (157) et Anglaise (158).

Le taux du S.C.T. a été déterminé en Colombie, en Guyane Française et au Brésil (*tableau XIII*). Le pourcentage de la sicklémie chez les noirs se situe autour de 9 à 10 % et correspond ainsi à celui des noirs des U.S.A. ; leur identité d'origine permet d'appliquer aux noirs sud-américains ce que nous avons dit des noirs nord-américains.

Dans les groupes métissés on observe une chute plus ou moins nette du taux qui se rapproche de celui des négroïdes antillais.

2. — Négroides d'Afrique

Dès 1926 Cooley et Lee (17) invitent les médecins coloniaux à rechercher la drépanocytose en Afrique et se demandent si des différences de taux ne viendront pas caractériser certains groupements ethniques. Paradoxalement le premier cas africain ne concerne pas un noir, mais un arabe (Archibald - 227). En 1932 Russell et Taylor (159) signalent un cas d'anémie et trois cas de trait en Côte de l'Or, où en 1936 Reid (161) effectue la première des enquêtes pratiquées dans les territoires anglais (159-196). Les autres territoires suivent le mouvement, les Portugais (198 - 204) à la suite de l'appel de Trincao (197), les Français (212 - 213) répondant à la suggestion de Vallois (210) et de Pales et Linhard (211), les Belges qui à partir de 1950 rapportent de très belles études (205 à 209).

Actuellement nous possédons de copieuses informations, bien qu'il reste beaucoup à faire, notamment dans la partie orientale de l'A.O.F. et en A.E.F. De trop nombreux auteurs, malheureusement, ne précisent pas les groupes ethniques étudiés. Si l'on considère les résultats de Lehmann

TABLEAU XIII. — **INCIDENCE DU S.C.T. EN AMÉRIQUE DU SUD**

Territoires	Auteurs	Testés		S.C.T. %
		Nature	Nombre	
Guyane Fr. ...	Floch (157)	Créoles	102	4
Colombie	Mera (150).....	Noirs	577	9,4
Brésil	Da Castro (131)	Noirs	86	12,8
Brésil	De Mendonca (132).....	Noirs	249	8,8
		Mulâtres	454	4,2
Brésil	Da Silva (135)	Noirs	890	10,4
		Mulâtres (1)	140	8
		Métis (2)	100	9
Brésil	Hermeto et col. (136)....	Noirs	36	8,3
		Mulâtres	92	5,4
Brésil	Boturao (142).....	Noirs	162	8,6
		Mulâtres	132	4,5

(1) Croisés Négroides - Caucasoides.

(2) Croisés Négroides - Caucasoides - Mongoloides.

et Raper (180) et de Van Den Berghe et Janssen (206) d'une part et ceux de Pales et Linhard (213) d'autre part, il apparaît qu'il serait d'un intérêt considérable que de telles précisions soient fournies.

Nous nous bornons à rapporter, en les détaillant le plus possible, les résultats des enquêtes effectuées, en nous gardant de considérations trop nuancées au point de vue anthropologique, ce terrain étant trop mouvant pour notre faible expérience (*tableaux XIV à XVII*).

a) *Distribution raciale.*

L'Afrique sud-saharienne, que l'on a coutume de nommer « Afrique Noire », possède en réalité une population constituée de plusieurs groupes raciaux ; avec Vallois (214) on peut distinguer la race mélano-africaine à l'Ouest, au Centre et au Sud, la race éthiopienne au Nord-Est, la race négrille dans la partie occidentale de la zone équatoriale et la race khoisan (Boschimanes et Hottentots) au Sud-Ouest. A notre connaissance, la sicklémie n'a pas été recherchée chez ces derniers.

TABLEAU XIV. — **INCIDENCE DU S.C.T. EN AFRIQUE OCCIDENTALE BRITANNIQUE**

Territoires	Auteurs	Groupes ethniques	Testes	Nature	S.C.T. %
A.O. Anglaise (en général)	Evans (164)	—	561	Soldats	19,9
A.O. Anglaise (en général)	Findlay et col. (170)	Côte de l'Or surtout	5.500	Divers	12,4
Gambie	Evans (164)	—	67	Soldats	28,3
Sierra Leone	Gosden et Reid (175)	—	1.038	Adultes	27
Côte de l'Or	Reid (161)	—	100	—	13
Côte de l'Or	Evans (164)	—	132	Soldats	16,6
Côte de l'Or	Colbourne et col. (184)	—	255	Hommes	19,5
				Femmes	24,6
Côte de l'Or	Edington (190)	—	2.251	Divers	18,1
Nigéria	Evans (164)	—	224	Soldats	22,3
Nigéria	Adamson (186)	Hausas	200	Hommes	18
Nigéria	Jelliffe et col. (192)	Yorubas	1.881	Divers	23,7
Nigéria	Humphreys (193)	Région du Nord	418	—	13,9
		Région de l'Est	138	—	19,5
		Région de l'Ouest	283	—	19,8
Cameroun	Evans (164)	—	138	Soldats	15,2

TABLEAU XIV bis. — **INCIDENCE DU S.C.T. EN AFRIQUE CENTRO-ORIENTALE BRITANNIQUE ET EN AFRIQUE DU SUD**

TERRITOIRES	AUTEURS	GROUPES ETHNIQUES	TESTÉS	NATURE	S.C.T. %
Soudan A.E.	ABBOTT (183)	Tribu Zande (Sud)	100	Adultes	18
Ouganda	TROWELL et MUWAZI (167)	—	126	Enfants	19,8
Kenya	FOY et col. (185)	Tribu Jaluo	54	Divers	24
Ouganda et Tanganyika	LEHMANN et MILNE (181)	—	861	»	23,7
Tanganyika	MACKEY (182)	—	433	Nourrissons	16,4
			320	Enfants	20
			283	Femmes	23,3
Rhodésie du Nord	ENGLISH (168)	Travailleurs (1)	717	Hommes	17,5
Rhodésie du Nord	BEET (171)	Bantous (Balovale D.)	815	Divers	12,9
Rhodésie du Nord	BEET (173)	Bantous (P. de l'Est)	1.289	»	11,9
Rhodésie du Nord	BEET (179)	—	616	Enfants	13,1
Rhodésie du Nord	BEET (87)	Tribu Lala	308	Enfants	13,6
Rhodésie du Sud	GELFAND (172)	—	500	Divers	8
Transvaal et Basutoland	MURRAY (cité par FOY et col., 473).	Groupe Bantou	?		< 1
Région du Cap	ALTMANN (169)	Groupe Bantou	403	Divers	0,25
Union Sud-Africaine	GRIFFITHS (196)	Groupe Bantou	600	Divers	0,33

(1) Originaires, en majorité, des territoires voisins.

TABLEAU XIV ter. - **DÉTAIL DE L'INCIDENCE DU S.C.T. EN OUGANDA** (LEHMANN et RAPER - 1805)

	Groupe ethnique	Testés	S.C.T. %		Groupe ethnique	Testés	S.C.T. %
Hamites	Bahima	166	2,4	Bantous	Bairu	139	2
	Sebei	124	0,8		Banyaruanda	496	8
	Suk	128	3,9		Banyoro	91	12
	Karamajong	156	3,2		Batoro	120	12,5
	Teso	416	17,8		Baganda	740	19
Nilotiques	Lango	278	27		Bakonjo	102	18
	Acholi	141	27		Barundi	108	19
	Jaluo	130	28		Bakenyi	88	26
	Lugbara	120	21		Basoga	241	29
	Kakwa	101	25		Bagishu	207	30
	Alur	114	25		Baamba	140	45
	Jonam	109	26				
	Madi	109	3				

TABLEAU XV. — **INCIDENCE DU S.C.T. EN AFRIQUE PORTUGAISE**

TERRIROIRES	AUTEURS	GROUPES ETHNIQUES	TESTÉS	NATURE	S.C.T. %
Iles du Cap Vert	NOGUEIRA et col. (203)	Noirs et Métis — Santo Antao.	1.981 (1)	Divers	3,5
		Noirs et Métis — Brava	359 (1)	»	1,6
Ile de Bissau	TRINCAO et col. (202)	Tribu Papel	500	»	3
Guinée Portugaise	FRAGA DE AZEVEDO (201)	—	31	»	16
Angola (Benguela)	SARMENTO (198)	Bantous (Bimbundo)	216	Hommes	8,3
Angola (Luanda)	TEIXEIRA (199)	—	186	Adultes	27,9
Angola	SALAZAR LEITE (201)	Groupe Bantou	1.973	Divers	7,2
Angola	TRINCAO et ALMEIDA (201)	Groupe Bantou	36	»	8,3
		Pré-Bantous — Bacuandos	43	»	4,6
		Pré-Bantous — Cuissis	70	»	10
		Pré-Bantous — Curocas	27	»	3,7
		Pré-Bantous — Mutuas	41	»	4,8
Afrique Orientale Portugaise	FOY et KONDI (194-473)	Tribus du Nord — Makuas	210	»	38
		Tribus du Nord — Makondas			40
		Tribus du Sud	?	»	< 1

(1) Les 160 sujets de Race Blanche sont exclus.

TABLEAU XVI. — **INCIDENCE DU S.C.T. EN AFRIQUE BELGE**

Territoires	Auteurs	Groupes ethniques	Testés	Nature	S.C.T. %
Haut-Katanga	Parent (205)	Groupe Bantou.....	1.004	Tous âges	30,4
Région d'Uvira	Van den Berghe et Janssen (206)	Bantous Baluba	1.020	»	20
		Pygmées Efe Ituri	456	»	25,9
		Bantous Mamvu.....	217	»	22,1
		Bantous du Katanga	78	»	15,4
		Bantous Bakumu et Barumbi ..	552	»	5,6
		Bahutus (1 /2 Hamites)	1.000	»	2,5
Léopoldville	Lambotte-Legrand (207)	Bantous (surtout Bakongo et Bazombo)	413	Nourrissons	24
			303	Ecoliers	23,1
Léopoldville	Vandepitte et col. (com. pers.)	Groupe Bantou.....	500	Soldats	25,7
			170	Ecoliers	27,6

TABLEAU XVII. – **INCIDENCE DU S.C.T. EN AFRIQUE OCCIDENTALE FRANÇAISE**

TERRITOIRES	AUTEURS	GROUPES ETHNIQUES		TESTÉS (1)	S.C.T. %
Dakar (Noirs d'A.O.F.)	PALES et LINHARD (213) et LINHARD (com. pers.)	Soudanais	Ouolof	1.690	6,3
			Lebou	185	5,9
			Bambara	218	8,2
			Sarakolé	176	7,1
			Sérère	1.140	2,7
			Diola	55	7,3
			Lobi	50	2
		Guinéens (divers)		185	16,2
		Hamites	Peulh	246	9,3
		Nigritisés	Toucouleur	530	7,2
			Foulah	120	13,3
Soudan (Ouahigouya)	SERRÉ (d'après LINHARD)	Peulh		?	14,1
Niger (N'Guigmi)	BERT (com. pers.)	Kanouri		91	13,2

(1) Hommes et femmes de tous âges. Majorité d'adultes pour Dakar.

Race mélano-africaine.

Elle se subdivise en cinq sous-races (214).

Sous-race soudanaise. — Elle occupe la majeure partie de l'A.O.F., le Nord du Nigeria et se prolonge jusqu'au Soudan anglo-égyptien. A l'Ouest le taux du S.C.T. est bas et varie de 2,7 % chez les Sérère de Casamance à 6,3 % chez les Ouolof. Il augmente en allant vers l'Est, chez les Kanouri du Haut-Niger et les Hausa du Nigeria, respectivement 13,2 et 18 %.

Sous-race guinéenne. — Parlant les mêmes langues que la précédente, elle vit dans la bande forestière en bordure du golfe de Guinée jusqu'au Cameroun. Le taux du S.C.T. y est nettement plus élevé, 20 % approximativement chez les Guinéens d'A.O.A. et 16 % chez les Guinéens d'A.O.F.

Sous-race congolaise. — Elle occupe la grande forêt équatoriale qu'elle déborde au Sud, le long des affluents du Congo ; la plupart des populations qu'elle inclut appartiennent au groupe linguistique Bantou. Le taux du S.C.T. suit grossièrement les mêmes variations Ouest-Est que chez les Soudanais : les Bantous du Congo Belge sont, avec 20 à 25 % en moyenne, intermédiaires aux Bantous de l'Angola (8 % environ) et aux Bantous de l'Ouganda dont certains ont des taux de 30 % et atteignent même 45 % (Pygmoïdes Baamba, qui ne sont pas des Pygmées).

Sous-race nilotique. — Elle forme un groupe homogène qui occupe la zone de marais et de prairies autour du confluent du Nil et du Bahr-El-Ghazal. A l'exception des Madi (3 %) les tribus nilotiques de l'Ouganda et du Kenya ont des taux de S.C.T. élevés, légèrement supérieurs en général à 25 %.

Sous-race sud-africaine ou zambézienne. — Elle vit au Sud du Congo Belge entre l'Angola et l'ancien Sud-Ouest Africain Allemand à l'Ouest, et l'Océan Indien à l'Est ; le taux du S.C.T. se situe autour de 12 à 15 % en Rhodésie et devient presque nul chez les Bantous sud-africains.

Race éthiopienne.

Bien que cantonnée essentiellement au plateau Abyssin et à la péninsule des Somali, elle a poussé des prolongements d'une part en Afrique Orientale Noire jusqu'à la hauteur de Zanzibar, et d'autre part dans tout le Nord du Soudan, du Sénégal au Nigéria, en s'associant dans ce dernier cas à une pénétration arabe.

Ces prolongements se sont plus ou moins nigritisés ; le premier constitue le groupe hamitique ou semi-hamitique et son indice sicklémique est bas, 2,5 % chez les Bahutus du Congo Belge et de 0,8 à 3,9 % chez les Hamites de l'Ouganda.

Le second constitue le groupe Peulh ou Foulah d'Afrique Occidentale, auquel s'apparentent les Toucouleurs ; le taux du S.C.T. y est élevé, 9,3 % pour les Peulh du Sénégal, 13,3 % pour les Peulh du Fouta-Djallon ou Foulah et 14,1 % pour les Peulh du Soudan Central.

Race négrille.

Elle est constituée par les Pygmées qui habitent la forêt équatoriale de l'Atlantique aux Grands Lacs, entre les 5^{e} degrés de latitude Nord et Sud. A notre connaissance, une seule tribu a été testée, celle des Efe Ituri du Congo Belge, et son taux de 25,9 % est en rapport avec ceux des Bantous congolais voisins.

b) *Distribution géographique.*

Le paragraphe précédent nous a permis d'apprécier que les diverses races africaines ne se caractérisent pas véritablement par leurs indices sicklémiques. En fait les constatations faites par PALES et LINHARD en A.O.F. (213) sont applicables à l'Afrique Sud-Saharienne dans son ensemble : l'indice sicklémique diminue de l'Est à l'Ouest. Les taux les plus élevés s'observent dans la partie orientale de la zone équatoriale et sud-tropicale (Ouganda, Kenya et Afrique Orientale Portugaise) ; en allant vers l'Ouest on note un

fléchissement, moins accusé en bordure du golfe de Guinée qu'à l'intérieur des terres, les chiffres les plus bas se situant au Sénégal et dans les îles du Cap Vert ; même situation en allant vers le Sud-Ouest et vers le Sud, chute du taux en Angola et en Rhodésie et incidence presque nulle en Afrique du Sud ; le fléchissement du taux chez les Zande du Soudan Anglo-Egyptien, suggère qu'au Nord de l'Ouganda la situation est identique.

Comme nous le verrons, il est fort probable que la sicklémie n'est pas un caractère négroïde naturel, mais qu'elle a été transmise aux Africains par des Indiens asiatiques débarqués sur la Côte Orientale, aux Temps Préhistoriques. (Comparer les taux des Veddides à ceux des Bantous Bagishu, Basoga et Baamba, des Nilotes et des Makuas et Makondas d'Afrique Orientale Portugaise.) Du foyer oriental primitif, la siklémie semble avoir été transmise de proche en proche au cours des migrations guerrières vers l'Ouest, vers le Nord-Ouest et vers le Sud, ce qui cadre assez-bien avec les faibles incidences des territoires les plus éloignés. Il est possible que certaines peuplades retirées aient été moins touchées que d'autres et que, dans certaines régions, des groupes voisins se différencient par leurs indices sicklémiques.

Plus tard se sont produites les coulées hamitiques d'origine éthiopienne, qui subirent par la suite une nigritisation plus ou moins importante, nettement plus poussée dans les territoires occidentaux (Peulh). La coulée orientale semble, au contraire, avoir affaibli les taux de certaines peuplades Bantous congolaises de l'Ouganda, qui, selon LEHMANN et RAPER (180), possèdent un indice sicklémique d'autant plus élevé qu'elles ont eu moins de contact avec les Hamites (les Bantous Bairu s'apparentent à leurs envahisseurs Hamites Bahima).

3. — NÉGROIDES DE MALAISIE

Ils constituent le groupe racial des Négritos qui occupe les jungles de la presqu'île de Malacca, les îles Andaman, et les parties montagneuses des Philippines (214). Certains

auteurs les rattachent aux Négrilles d'Afrique Centrale ; pour VALLOIS ce sont deux races indépendantes, les Négritos se plaçant incontestablement cependant dans le grand groupe des Races Noires.

De récentes recherches (POLUNIN, cité par 223) révèlent que les Négritos malais ne présentent pas le S.C.T., mais possèdent le chromosome Négroïde Rho (20 sur 70 testés soit 28,5 %), ce qui confirme que la sicklémie n'est pas un caractère négroïde naturel et a été transmise à l'Afrique après l'établissement de la population noire.

GROUPE INDIEN AMÉRICAIN OU AMÉRINDIEN

L'existence de la sicklémie chez les Indiens Mayans et Péruviens (sous-race Sud-Pacifique) ne repose que sur des similitudes très contestables : images radiographiques de crânes fossiles semblables à celles que l'on observe dans la sicklanémie (215 - 216). L'ictère hémolytique congénital et l'anémie de COOLEY produisent les mêmes altérations crâniennes, qui n'ont rien de spécifique et il n'est d'ailleurs pas exclu que ces Indiens aient présenté une anémie hémolytique particulière.

Les cas de sicklémie observés chez des Indiens Mexicains (sous-race Sud-Pacifique également) s'expliquent facilement par le métissage Noir. Sur 239 individus examinés, WALLACE et KILLINGSWORTH (217) notent trois cas de sicklémie, soit 1,2 %. Dans la même région vivent des Négroïdes dont l'incidence du S.C.T. est de 5,3 % (104).

D'un très grand intérêt est l'étude de DA SILVA (218) chez les Indiens Brésiliens (sous-race Sud-Atlantique). Dans les Etats de Maranhao et du Mato-Grosso et dans le Territoire Fédéral d'Amapa, 1.379 Indiens purs, appartenant en majeure partie aux tribus Pariukur, Galiby, Caripuna, Canella, Guajajara, Tereno, Cayua, Cadueo, Bororo, etc., sont examinés ; aucun ne présente de sicklémie. Dans l'Etat de Pernambouc, à Aguas Bellas, sur 166 Indiens Fulnio (Carnijo) examinés, 3 présentent le S.C.T., soit

1,8 % ; or cette tribu se caractérise par son métissage noir. Quatre autres sicklémiques sont trouvés dans le District de Miranda, Etat du Mato-Grosso ; tous les quatre résultent d'un croisement d'Indiens Tereno, de Noirs et de Blancs. Au contraire, 1.424 Indiens Mameluco, croisés d'Indiens et de Blancs ne présentent aucun cas de S.C.T.

Les chiffres de TOMLINSON (126) dont nous avons fait état dans le paragraphe concernant les Négroïdes d'Amérique Centrale, comportent un certain nombre d'autochtones, dont la sicklémie est facilement explicable par les croisements raciaux qui s'effectuent dans le creuset des peuples qu'est devenu Panama.

GROUPE ASIATIQUE

En réalité le groupe ethnique dont il est question dans ce paragraphe, n'appartient pas véritablement au grand groupe des races jaunes ; il constitue une race à part (214) qui occupe essentiellement l'Inde Méridionale.

En Afrique du Sud, trois cas de sicklanémie avaient été signalés dans deux familles d'origine indoue, sans antécédents susceptibles de faire soupçonner un métissage noir

TABLEAU XVIII. — **INCIDENCE DU S.C.T. DANS L'INDE DU SUD**

GROUPE RACIAL	TRIBU	TESTÉS	S.C.T. %
VEDDIDES	Paniyans	61	31
	Irulas	124	31
	Karumbas	16	18,7
INDIDES	Badagas	191	8,4
NORD-INDIDES	Todas	84	4
	Kotas	86	0
MÉLANIDES et INDIDES des Plaines		413	0

(219 - 220). Récemment GRIFFITHS (196) en a rapporté un quatrième. Considérant la rareté de la sicklémie dans ce territoire, ces faits étaient troublants ; ils s'expliquent actuellement.

On suspectait depuis longtemps de possibles relations préhistoriques entre l'Afrique et l'Asie. Dans une étude récente, LEHMANN et CUTBUSH (221) apportent des résultats qui vérifient cette hypothèse. Au cours d'une enquête chez les peuplades dravidiennes et pré-dravidiennes de l'Inde Méridionale, ces auteurs démontrent l'existence de la sicklémie, à un taux très élevé, chez les Veddides (une des plus vieilles communautés de l'Inde, apparentée au Vedda de Ceylan - 214) et à un taux nettement plus faible chez certains de leurs voisins Indides et Nord-Indides (*tableau XVIII*).

Les taux des Paniyans et des Irulas sont tout à fait comparables à ceux de certains Bantous de l'Ouganda et des Makuas et Makondas d'Afrique Occidentale Portugaise.

Or, la possibilité d'un apport africain dans l'Inde est exclue : alors que les Négroïdes se caractérisent par une fréquence élevée du Rho (c D e), l'absence du Rhz (76) et la présence du nouvel antigène He (IKIN et MOURANT, cité par 221), les caractéristiques sanguines des Veddides sont très différentes, absence du Rho, présence du Rhz à un taux de 8,9 % et absence de l'antigène He (221). La conclusion qui s'impose est qu'il y eut une migration indoue vers l'Afrique et apport de la sicklémie par ces immigrants. Les profondes variations du taux du S.C.T. chez les Négroïdes Africains suggèrent que l'Afrique le reçut à une période trop récente pour permettre une distribution homogène. Une autre possibilité, beaucoup moins probable, est qu'un ancêtre commun aux deux races leur aurait fourni le S.C.T. (222).

La présence du Rhz, à un taux que l'on ne retrouve que chez les peuples du groupe Australoïde, invite à rechercher la sicklémie en Mélanaisie, en Polynésie et en Australie.

GROUPE EUROPÉEN OU CAUCASOIDE

Ce sont d'abord les cas de sicklanémie qui ont attiré l'attention, celui de Cooley et Lee (229) étant le premier où une ascendance négroïde directe pouvait être rejetée. Après élimination des rares cas qui sont manifestement des erreurs de diagnostic (224 - 225 - 226), il en reste un assez grand nombre. Dans le tableau XX sont groupés ceux rapportés isolément ; il s'agit le plus souvent d'un membre (quelquefois deux) d'une famille dont un ou plusieurs autres membres présentent le S.C.T. Nous avons au total 58 familles de race blanche ayant présenté une forme de drépanocytose. Dans 10 de ces familles (227 - 228 - 232 - 233 - 248 - 254 - 261 - 263) des caractères négroïdes furent trouvés ou étaient fort probables. Hormis ces cas, tous les autres appartiennent aux groupes ethniques péri-méditerranéens : Italiens, Grecs, Arabes et Portugais. Dans certaines familles une ascendance négroïde a pu être exclue sur 5 générations (247) et sur 6 générations (262).

La recherche systématique du S.C.T. a été également pratiquée chez des sujets de race blanche (*tableau XIX*); 14 enquêtes ont été complètement négatives ; 3 autres signalent quelques cas ayant un métissage noir certain (De Mendonca - 132) ou probable (Cardozo - 75, Nogueira et col. - 203). Seuls les peuples de la Méditerranée orientale présentent des pourcentages intéressants :

— En Israël, Dreyfuss et col. (271) signalent 20 cas sur 188 individus testés, soit 10,6 % (17 Juifs Yéménites, 2 Irakiens et 1 Arabe) et 1 sur 118 Arabes et Bédouins testés (274).

— En Grèce, Chorémis et col. (273) notent une incidence de 15 % sur 1.016 individus testés dans le village de Pétromagoula (où ils ont observé l'année auparavant (269) 20 cas

TABLEAU XIX. — **SICKLÉMIE ET RACE BLANCHE**

AUTEURS	TERRITOIRES	TESTÉS	S.C.T.	OBSERVATIONS
SYDENSTRICKER (8)	**Géorgie**	1.000	0	—
MIYAMOTO et KORB (95)	**Missouri**	100	0	—
LAWRENCE (225)	**Tennessee**	102	0	3 cas d'elliptocytose pris pour S.C.T.
DIGGS et col. (103)	**Tennessee**	309	0	—
KILLINGSWORTH et WALLACE (104)	**Texas**	322	0	—
OGDEN (248)	**Louisiane**	910	0	—
CALERO (127)	**Panama**	105	0	—
DA SILVA (135)	**Brésil**	120	0	—
HERMETO et SOBRINHO (136)	**Brésil**	72	0	—
BOTURAO et BOTURAO (142)	**Brésil**	64	0	—
DA SILVA (218)	**Brésil**	1.424	0	Croisés Blancs - Indiens.
FLOCH (157)	**Guyane Fr.**	39	0	36 Européens et 3 Syriens.
LANGUILLON (122)	**Guadeloupe**	150	0	—
FINDLAY et col. (170)	**A.O. Anglaise**	756	0	568 Anglais et 188 Syriens.
CARDOZO (75)	**Illinois**	307	1 cas	Sujet Mexicain, douteux.
DE MENDONCA (132)	**Brésil**	1.232	7 cas	Métissage noir certain.
NOGUEIRA et col. (203)	**Iles du Cap Vert**	160	1 cas	Pureté raciale très douteuse.
DREYFUSS et BENYESCH (274)	**Israël**	118	1 cas	Arabes et Bédouins purs.
CHOREMIS et BOUBOULI (273)	**Grèce**	200	4 cas	Enfants d'Athènes. - 3 anémiques.
DREYFUSS et col. (271)	**Israël**	188	10,6 %	Majorité de Juifs Yéménites.
CHOREMIS et coll. (273)	**Grèce**	1.016	15 %	Foyer de Petromagoula.

infantiles de sicklanémie), et une incidence de 2 % sur 200 enfants athéniens testés. Un autre foyer grec existe sûrement au village de Marcopoulo, mais nous ne pouvons tenir compte des chiffres de Caminopétros (272), cet auteur ayant à notre avis une compréhension erronée du phénomène de la falciformation (cf. diagnostic), qui n'a pas manqué de soulever des critiques (273-275).

Enfin tous les cas de maladie microdrépanocytaire rapportés à ce jour sont de race blanche et appartiennent également aux groupes ethniques péri-méditerranéens : Italiens (276 - 277 - 278 - 280 - 283 - 284), Grecs (273) et Algériens (281) ; un est Italo-Mexicain (282) ; celui de Sinn (279), observé en Australie et rapporté comme anémie de Cooley, appartient probablement à ce groupe.

Ainsi l'existence de foyers de sicklémie sur le pourtour de la Méditerranée ne fait pas de doute :

— Deux de ces foyers (Grèce et Israël) sont importants comme l'indiquent leurs indices sicklémiques.

— Deux autres (Italie et Afrique du Nord) n'ont pas encore été appréciés numériquement. Pour l'Italie la sicklémie semble, selon Silvestroni et Bianco, se limiter à la Sicile, à la Calabre (province de Reggio) et en second lieu à la Campanie et à la région de Foggia.

— Le cinquième (Portugal) paraît accessoire.

L'interprétation de ces foyers est malaisée. Pour Ogden (248) la présence de la sicklémie chez des Blancs signe une ascendance négroïde, même très lointaine ; le S.C.T. aurait été apporté en Europe Méridionale au moment de l'invasion de la péninsule Ibérique et de l'Italie par Hannibal (218 av. J.-C.) et par les Arabes de 711 à 1442. L'explication de Trincao (201) pour le Portugal découle des rapports constants que ce pays a entretenus avec l'Afrique depuis la conquête de Ceuta (1415) ; en particulier certaines zones insalubres du territoire ont été peuplées par des Noirs sous le règne de Don José. Il est bien connu d'ailleurs que les Portugais sont très enclins à se mêler aux autres races, au point que dans la presqu'île du Cap Vert (Sénégal) et dans

TABLEAU XX. — **SICKLANÉMIE ET RACE BLANCHE - CAS ISOLÉS**

Auteurs	Origine	Nombre de cas	Observations
Archibald (227)	**Arabe**	1	Ascendance négroïde probable.
Stewart (228)	**Américo-Cubaine**	1	Caractères négroïdes chez la mère.
Cooley et Lee (229)	**Grecque**	1	
Sights et Simon (230)	**Italienne**	1	
Rosenfeld et Pincus (231)	**Calabraise**	1	
Clarke (232)	**Sicilienne**	2	2 frères. Caractères négroïdes nets.
Smith (233)	**Arabe**	3	Non familiaux. Post-mortem.
Cooke et Mack (234)	**Américaine**	2	Frère et sœur.
Maggiore (235)	**Italienne**	1	
Johnson et Townsend (238)	**Grecque**	1	
Haden et Evans (236)	**Sicilienne**	2	2 sœurs.
Weiner (237)	**Sicilienne**	1	
Netherton (240)	**Italienne**	2	2 sœurs.
Caminopetros (239)	**Gréco-Bulgare**	1	
Pontoni (241)	**Sicilienne**	1	
Cassano et Benedetti (242)	**Italienne**	1	
Greenwald et Burrett (243)	**Sicilienne**	1	
Makrycostas (244)	**Grecque**	2	
Silva Araujo (cit. p. 201)	**Portugaise**	1	
Mallory (245)	**Italienne**	1	
Wade et Stevenson (493)	**Grecque**	1	
Vance et Fisher (494)	**Grecque**	1	
Morrisson et col. (246)	**Italienne**	2	2 familles différentes.
Trincao et Rolo (247)	**Portugaise**	2	2 familles différentes.
Carnevale (250)	**Italienne**	1	
Ogden (248)	**Germanique**	1	Ascendance négroïde nette.
Ogden (248)	**Espagnole**	1	
Greenwald et col. (249)	**Italienne**	1	
Canby et col. (251)	**Italienne**	1	
Trincao et Oliveira (252)	**Portugaise**	1	
Lanza (253)	**Italienne**	1	
Altmann (254)	**Ecossaise**	1	Mère d'origine négroïde probable.
Woofter et col. (255)	**Non précisée**	2	Frère et sœur.
Wintrobe (288)	**Italienne**	1	
Egeli et Ergun (256)	**Turque**	1	
Carnevale (257)	**Italienne**	1	
Doyle et Battaglia (258)	**Italienne**	1	
Legant et Ball (361)	**Grecque**	1	

Auteurs	Origine	Nombre de cas	Observations
Trincao et Madeira (259)	**Portugaise**	1	
Silvestroni et Bianco (278)	**Italienne**	2	2 familles différentes.
Guyton et Heinle (260).	**Sicilienne**	1	Reste de la famille étudié par Silvestroni et Bianco (278).
Aubry et Portier (261) .	**Arabe**	1	Caractères négroïdes.
Komninos et col. (cité par 264)	**Grecque**	1	
Abbasy (262)	**Arabe**	1	Caractères négroïdes exclus sur 6 générations.
Foy et col. (265).....	**Grecque**	1	
Green et Conley (446) .	**Grecque**	1	
Aaron (326)	**Italienne**	1	
Pritchard (263)	**Anglaise**	1	Arrière grand - mère négroïde.
Gordon et Gardner (266)	**Grecque**	1	
Zaberdinos (267)	**Grecque**	1	
Caccamo et Strutner (548)	**Italienne**	1	
Bartsokas et col. (268)..	**Grecque**	3	2 familles différentes.

les îles voisines, les descendants de ces croisements lointains forment un groupe nettement différenciable. Quant aux foyers sicklémiques grecs, ils proviendraient selon Raper (270) de l'importation des Noirs au moment de la domination turque.

Les découvertes de Lehmann et Cutbush (221) conduisent à reconsidérer la question sous un angle différent ; la possibilité d'une liaison entre les foyers européens méridionaux et le foyer indou n'est pas exclue, d'autant plus que les Veddides ont poussé des prolongements occidentaux en Perse et dans l'Hadramaut (214 - 223), ce qui les rapproche considérablement du foyer yéménite. D'autre part, contrairement à l'opinion classique, la thalassémie n'affecte pas les Méditerranéens véritables, mais les groupes raciaux alpins illyrodinarique et arménoïde (272), groupes qui représentent des formations ethniques venues d'Asie Mineure et ayant envahi la partie orientale de la Méditerranée

aux premiers âges de l'Histoire (DENIKER - cité par 272) ; la sicklémie pourrait avoir suivi la même voie.

La solution réside dans l'étude anthropologique précise des sicklémiques européens et surtout dans la détermination détaillée des groupes sanguins (l'important foyer de Pétromagoula s'y prête bien) pour rechercher les gènes Rho et He, en vue d'une liaison possible avec les Noirs d'Afrique et le gène Rhz et le rapport gène M / gène N, en vue d'une liaison avec l'Inde.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

1. — RACIOLOGIE DE LA SICKLÉMIE

— En l'état actuel de nos connaissances, le foyer primitif de la sicklémie paraît se situer chez les Veddides de l'Inde du Sud. Ces derniers l'ont apportée aux races noires de l'Afrique Sud-Saharienne, qui l'ont transmise à leurs descendants implantés dans la partie Atlantique du Nouveau Monde. La sicklémie n'est donc pas un caractère négroïde naturel ; cependant il semble que pratiquement on puisse continuer à la considérer ainsi.

— Toutes les fois que les Noirs sont entrés en contact avec d'autres races (éthiopienne et sémitique en Afrique, Caucasoïde et amérindienne en Amérique), les descendants de ces croisements ont présenté des taux de S.C.T. plus ou moins élevés.

— Les groupes ethniques de la Méditerranée Orientale peuvent avoir reçu la sicklémie soit des Négroïdes soit directement des Veddides, cette dernière liaison étant plus vraisemblable. Les cas portugais sont probablement, au contraire, en liaison avec la race noire.

— Au cours de sa transmission, la sicklémie paraît avoir subi un abaissement de sa fréquence, comme le montre sa distribution africaine et américaine.

2. — Influence du métissage sur l'incidence de la sicklémie

Diggs, Ahmann et Bibb (103) et plus récemment Hodges (107) ont émis l'opinion que les taux de sicklémie sont plus élevés chez les « Mulâtres » que chez les « Noirs purs », Hodges spécifiant même que les pourcentages les plus forts s'expriment chez les sujets ayant « 6/8 et 5/8 de Noir ». Cette conclusion, qui nous paraît hâtive, est en complète contradiction avec celle des auteurs antillais et sud-américains (cf. *supra*) et avec celle de Beet (173) qui note en Rhodésie du Nord un taux presque trois fois moindre chez les descendants d'Européens et d'Africaines (4,8% au lieu de 11,9 %). En outre elle ne s'accorde ni avec la raciologie de la sicklémie, ni avec sa génétique, qui s'appuie sur des arguments bien plus solides que les impressions de Hodges.

3. — Enquete ethnologique

Les importantes variations de l'indice sicklémique d'une population à l'autre, surtout observées en Afrique, peuvent permettre de préciser les mouvements des groupes ethniques au cours des siècles. L'importance de la sicklémie n'a pas échappé aux anthropologistes (210 - 211) ; dans des cas précis elle a déjà permis de réviser certaines notions (par exemple, exclusion des Teso du groupe des peuples semi-hamitiques - 180). Il est donc nécessaire de procéder à des enquêtes ethnologiques soigneuses : « il est au moins aussi important d'identifier la race, la sous-race, le groupe ethnique, la tribu et le lieu d'origine, que de préciser l'âge et le sexe des sujets » (Pales et Linhard - 213).

Deux notions nous paraissent importantes ; d'une part, éviter les milieux hospitaliers qui risquent de fausser les résultats et ne pas inclure dans la détermination du pourcentage les sujets sicklanémiques, dont le nombre varie avec l'âge ; s'adresser de préférence à des collectivités de sujets sains (écoles, camps de travailleurs, soldats) ; d'autre

part, éliminer les groupes familiaux importants : s'adressant à un groupe de douze familles, DA SILVA (135) note un taux de 19 %, alors qu'il est de 10 % lorsque les sujets sont pris au hasard ; dans un groupe familial de Karamajong, LEHMANN et RAPER (180) observent 46 individus sicklémiques sur 53 testés, alors que le taux général est de 3,2 % chez les Karamajong ; l'étude des groupes familiaux peut être pratiquée pour confirmer ou préciser les données génétiques actuelles.

FRÉQUENCE DE LA S.C.A. PAR RAPPORT AU S.C.T.

Comme le remarquent si justement les LAMBOTTE-LEGRAND (207), les rapports de fréquence proposés « sont aussi divers que fantaisistes ». Nous relevons en effet : pour les U.S.A., 1 sur 9 (SYDENSTRICKER - 9), 1 sur 49,5 (SYDENSTRICKER, *in* discussion de 328), 1 sur 40 (DIGGS et col. - 103), 1 sur 9,5 (JOHNSON et TOWNSEND - 238), 1 sur 40 (LEWIS - 105) et 1 sur 7 (OGDEN - 248) ; pour Panama, 1 sur 11 (TOMLINSON - 126) ; pour la Colombie, 1 sur 1,4 (MERA - 150) ; et pour l'Afrique, 1 sur 4 (SMITH - 162), 1 sur 151 (ROBERTSON et FINDLAY - 174), 1 sur 25 (BEET - 173) et moins de 1 pour 1.000 (RAPER - 89).

Si nous calculons ce rapport à partir des cas de sicklanémie diagnostiqués au cours de la recherche systématique du S.C.T., nous trouvons des variations aussi grandes, pour les U.S.A. par exemple, 1 sur 13 (KILLINGSWORTH et WALLACE - 104), 1 sur 71 (SWITZER et FOUCHÉ - 438), 1 sur 36 (MARGOLIES - 108) et 1 sur 26 (SCHWARTZ et col. - 547).

Ces différences sont dues, d'une part, au taux de mortalité important des jeunes sicklanémiques qui conditionne une diminution du rapport dans les groupes dont l'âge moyen est plus élevé, et, d'autre part, au fait que de nombreuses statistiques ont été établies en milieu hospitalier ou basées sur des résultats d'autopsie, car dans les deux cas le nombre des sicklanémiques est considérablement accru. Les conditions idéales pour l'établissement d'un tel rapport

sont réalisées dans une consultation de nourrissons où l'on peut détecter systématiquement porteurs simples et anémiques ; pour l'Afrique, évidemment, une telle enquête ne peut être menée à bien que dans les centres.

Le rapport théorique peut être calculé au moyen des formules que nous avons données. Partant d'un taux de S.C.T. de 8 %, NEEL (86) aboutit à 1 sur 44. Pour le taux de 9 % que nous avons déduit des diverses statistiques des U.S.A. ce rapport devient 1 sur 36 (calculé à partir de $2q(1-q) = 0{,}09$) ; il s'agit bien entendu du rapport à la naissance.

La concordance du rapport théorique et du rapport réel se vérifie chez les nourrissons du Congo Belge ; les LAMBOTTE-LEGRAND (207) ont dépisté 6 cas de S.C.A. pour 92 cas de S.C.T. soit 1 sur 15, la théorie prévoit 1 sur 13. Le même accord existe en Colombie où GAST-GALVIS (151) a diagnostiqué 93 cas de S.C.A. sur 32.300 échantillons hépatiques (Institut FINLAY de la fièvre jaune) soit 0,28 %, ce qui pour un taux de S.C.T. de 9 %, donne un rapport de 1 sur 32 (rapport théorique 1 sur 36).

Il est bien évident que la proportion des anémiques varie suivant les groupes ethniques en fonction de l'incidence de la sicklémie ; plus cette dernière est élevée, moins le nombre de sicklémiques pour un sicklanémique est grand.

ÉTUDE CLINIQUE

Du caractère protéiforme de la maladie, qualifiée par WINSOR et BURCH (467) de « great masquerader », découle la difficulté de brosser un tableau suivant les normes classiques en pathologie. Une même pathogénie réunissant les divers accidents, c'est arbitrairement que l'on est forcé de classer les plus fréquents dans la symptomatologie habituelle et les plus rares dans les complications.

Dans une première partie nous décrirons l'anémie drépanocytaire type HERRICK ou sicklanémie proprement dite, qui fournit le tableau clinique le plus complet et dans une seconde partie les autres formes, anémiques et non anémiques, des syndromes sicklémiques.

I. — SICKLANÉMIE TYPE HERRICK

A. — SYMPTOMATOLOGIE

Dans la règle les premiers symptômes se manifestent au cours de l'année qui suit la naissance, à partir du quatrième mois (cf. influence de l'âge). Le début de la maladie semble plus précoce chez les nourrissons africains (207) ; cela s'explique par les diverses conditions morbides qui, outre la sicklanémie dont elles favorisent les crises, sollicitent les nouveau-nés du Continent Noir.

L'attention du médecin est attirée soit à l'occasion d'un examen fortuit, soit lors d'une recrudescence de l'asthénie et de la fatigabilité que présentent presque constamment les malades, soit à l'apparition de l'un des divers accidents paroxystiques.

SYNDROME CLINIQUE

1. — Symptomes généraux

— L'élévation de la température est pratiquement constante, bien qu'elle n'accompagne pas toutes les crises d'un même malade. Elle peut exister sans autre symptôme d'accompagnement (286 - 287). Irrégulière chez un même individu, très variable suivant les malades, elle se situe en général entre 38° 5 et 39°, mais peut atteindre des valeurs supérieures (287). Une tachycardie s'y associe habituellement (286). Dans la grande majorité des cas, cette hyperthermie est explicable par la grande susceptibilité des sicklanémiques aux infections les plus diverses.

— Une faiblesse générale et une fatigabilité facile sont très communes ; leur existence, à des degrés variables, en dehors des crises même, empêche les malades de se livrer à toute occupation régulière ; l'enfant ne participe pas aux jeux de ses camarades (287).

— A certaines crises s'associe un véritable tableau de shock ; c'est le fait en particulier des crises abdominales aiguës (288 - 307).

2. — Aspect morphologique

L'habitus externe des sujets traduit un état de mal nutrition chronique. Caractéristique des cas à longue évolution et propre, par conséquent, au grand enfant, à l'adolescent et au jeune adulte, il a particulièrement été décrit par Sharp et Vonder Heide (290) et Winsor et Burch (291).

Les sicklanémiques sont des individus de type longiligne, linéaire, de poids inférieur à la normale, aux hanches et épaules étroites, au tronc court avec accentuation de la cyphose dorsale supérieure et de la lordose lombaire physiologiques et augmentation du diamètre antéro-postérieur du thorax, aux bras et jambes longs et grêles, aux mains et

aux pieds à doigts longs et effilés (mains d'araignée). Winsor et Burch (291) ont établi un tableau anthropométrique, qui est jugé caractéristique (288 - 289).

Chez le jeune enfant le thorax est globuleux (en tonneau) et la protrusion de l'abdomen contraste avec la gracilité des membres inférieurs.

Chez l'adolescent et l'adulte mâle l'habitus caractéristique s'associe à un eunuchoïdisme de degré variable (7 - 8 - 9 - 141 - 287 - 290 - 292) avec hypoplasie ou aplasie des organes génitaux externes, hypotrichose et timbre aigu de la voix. L'infantilisme génital atteindrait 26 % des malades (285), et serait même beaucoup plus fréquent (287). La cryptorchidie est occasionnellement notée (285).

Si l'anémie de longue durée et la circulation défectueuse expliquent le retard du développement et l'aspect longiligne, il semble par ailleurs qu'un hypofonctionnement de l'antéhypophyse intervienne dans la genèse de l'infantilisme génital, non pas dans le sens d'une dystrophie glandulaire congénitale, comme le croyaient Sharp et Vonder Heide (290), mais parce que dans certains cas la pituitaire est atteinte au même titre que les autres organes.

Quant aux déformations squelettiques congénitales sur lesquelles quelques auteurs ont insisté (236 - 286 - 288 - 291 - 357 - 502), elles ne sont pas plus fréquentes que chez les individus non sicklémiques ; telle est la conclusion de Neel (88) basée sur l'étude de 75 fratries dans lesquelles il n'a observé que 4 malformations, conclusion qui est rejointe par celle des Lambotte-Legrand (207). Pour Macht et Roman (362) l'aspect turricéphalique du crâne serait acquis et dû à un épaississement des pariétaux, qu'il n'est d'ailleurs pas rare d'observer chez les sicklanémiques ; la véritable turricéphalie n'est pas fréquente.

3. — Symptômes ictéro-anémiques

Plus anémique qu'ictérique, l'anémie hémolytique drépanocytaire a une traduction clinique très variable, masquée, le plus souvent, par la pigmentation raciale des malades.

Les signes d'anémie doivent être recherchés au niveau des muqueuses. La traduction cardio-vasculaire de l'hypoglobulie est plus aisément décelable : palpitations, souffles, dyspnée, vertiges.

L'ictère, dont la fréquence est variable (29 % des cas pour GROVER (286), 63 % pour HENDERSON (287), 95 % pour Mc GAVACK et NUSSBAUM (296), sera recherché au niveau des sclérotiques, qui sont le plus souvent « jaune verdâtres », qualificatif habituel. Aucun signe de rétention des sels biliaires ne s'y associe.

4. — SYMPTOMES SPLÉNO-HÉPATO-GANGLIONNAIRES

La splénomégalie est commune chez le jeune enfant, et s'observe dans 55 % des admissions hospitalières, selon SCOTT et col. (72) dont les malades ont un âge moyen de 4 ans et demi ; les LAMBOTTE-LEGRAND (207) observent une hypertrophie progressive de la rate durant les premières années. A mesure que les sujets avancent en âge, la splénomégalie devient de plus en plus rare ; dans sa série de 54 malades, dont le plus jeune est âgé de 5 ans et dont 8 seulement ont moins de 12 ans, HENDERSON (287), ne l'observe que dans 6 % des cas. Chez l'adulte au contraire la *microsplénie* est de règle, ainsi que l'ont montré les anatomo-pathologistes (480-482) ; la radiographie, après insufflation colique, permet de l'objectiver sur le vivant (13-14) ; en outre elle peut occasionnellement mettre en évidence des calcifications intra-spléniques, séquelles de vieux infarctus (362). Ainsi, durant les premières années, la rate subit une augmentation de volume, qui fait place dès la seconde enfance à une involution aboutissant chez l'adulte à une atrophie parfois extrême ; STEWART (228) a pu suivre ces diverses variations de volume. Ce phénomène d'observation générale n'a cependant rien d'absolu. Lorsqu'elle existe, la splénomégalie est sujette à d'importantes variations, régressant au point de ne plus être palpable, pour descendre jusqu'à la crête iliaque quelques jours après (286) ; la rate est tantôt lisse, tantôt sillonnée de dépressions plus ou moins nettes ; elle peut être douloureuse ou indolore.

L'hépatomégalie est assez fréquente, approximativement un tiers des cas (286 - 287) ; pour WINSOR et BURCH (317) et AARON (326) elle serait plus commune, 45 % et 52 % des cas respectivement. Elle est en général modérée ; cependant comme la rate, le foie est enclin à de brusques variations de volume (286) et peut déborder les côtes de 3 à 4 travers de doigt pour revenir à une taille normale en quelques jours (287 - 503) ; LOWE et ADAMS (503) ont insisté sur un syndrome d'hépatopathie aiguë transitoire avec élévation de la bilirubine directe ; HENDERSON (287) a également observé cinq cas d'« hépatite fulminante ». D'une manière générale le foie est lisse et de sensibilité très variable (287). Deux facteurs interviennent dans la genèse de l'hépatomégalie, l'encombrement vasculaire par les hématies falciformes et la congestion passive liée à l'atteinte cardiaque.

La micropolyadénopathie banale est très fréquente (285 - 286). Bien que tous les territoires ganglionnaires puissent être atteints, elle prédomine aux foyers cervicaux et axillaires (286). Il s'agit de ganglions petits, fermes, mobiles, qui n'ont rien de particulier. La biopsie ne révèle qu'une simple hyperplasie (287). Les adénopathies sont reliées aux fréquentes infections que présentent ces malades (72 - 285) ; il n'est pas rare de les voir associées à une hypertrophie tonsillaire.

5. — Ulcères de jambe

Intégrés dans le tableau clinique par les premiers auteurs (1 - 4 - 5 - 6), ils ont été par la suite bien décrits par les dermatologistes (293 à 300) ; leur fréquence est très diversement appréciée : pour DIGGS et col. (356 - 480) les trois-quarts des adultes les présentent, pour HENDERSON (287), 16 % seulement ; Mc GAVACK et NUSSBAUM (296), qui se sont particulièrement intéressés aux manifestations cutanées de la S.C.A., les ont observés dans 25 % des cas, comme GROVER (286) ; selon STURGIS (289), 3 adultes sur 4 sont porteurs d'ulcères ou de cicatrices. D'apparition tardive, ils sont exceptionnels au-dessous de 15 ans (285) ; ils sont

absents des séries infantiles de Scott et col. (72) et des Lambotte-Legrand (207).

Les ulcères de jambe peuvent parfois constituer la manifestation clinique majeure (287- 295). Ils apparaissent spontanément ou succèdent à un traumatisme minime ; ils sont souvent précédés d'une plaque indurée rouge-bleutée (299). Unique ou multiples, unilatéraux ou bilatéraux, ils siègent dans la règle au-dessus des malléoles (296), mais peuvent atteindre n'importe quelle région du membre inférieur (7 - 296 - 300) ; des ulcères du coude ont même été signalés (372).

Leur diamètre varie de 2 à 8 centimètres ; ils sont nettement délimités, taillés à l'emporte-pièce, arrondis ou ovalaires, superficiels en général ; leur indolence est parfaite ; leur fond est constitué d'un tissu de granulation et peut sécréter une sérosité plus ou moins claire, à l'origine de croûtes. Ils guérissent assez bien sous l'influence d'un traitement énergique, mais leurs récidives sont parfois désespérantes (284). La cicatrice de l'ulcère est déprimée, atrophique, lisse, brillante et dépigmentée. Macht et Roman (362) ont observé, au niveau de l'os sousjacent à l'ulcère, un épaississement périosté avec périostite, analogue à celui que l'on observe au cours des ulcères variqueux traînants.

D'autres manifestations cutanées, beaucoup plus rares, peuvent être observées ; il s'agit d'aires de vitiligo entourées de zones hyper-pigmentées (296) ou de nodules sous-cutanés transitoires, très peu différents de ceux de l'érythème noueux (243 - 287 - 296). Une alopécie partielle (pseudo-ophiasis) présentée par trois malades différents, a été attribuée à la S. C. A., après élimination de tous les autres diagnostics possibles (301).

6. — Crises algiques

Le plus souvent localisées, occasionnellement diffuses, les crises douloureuses paroxystiques sont très fréquentes (286) ; elles atteignent 90 % des malades (287). Elles siègent le plus communément au niveau des membres, de l'abdomen,

du rachis et du thorax. Apparaissant brusquement, disparaissant souvent de même, elles ont une durée qui varie de quelques minutes à des semaines (287). A cause de leur fréquence et de leur projection au premier plan du tableau clinique dans de nombreux cas, deux types s'individualisent nettement : un type rhumatismal, ou mieux ostéo-articulaire, et un type abdominal (258 - 288 - 289).

Crises ostéo-articulaires.

Anderson et Ware (285) les signalent dans 55 % des cas, Carroll et Evans (364) dans 69 %, Patterson et col. (310), dans 73 %, Mc Gavack et Nussbaum (296) dans 87 %. Elles simulent soit le rhumatisme articulaire aigu (296 - 302 - 312) et dans ce cas les manifestations cardiaques associées augmentent la confusion (319 - 323 - 329), soit une ostéomyélite aiguë (296 - 303 - 309 - 364), soit une arthrite aiguë (296). Mobiles et récurrentes (287), elles atteignent les grosses articulations des membres et le rachis. Ces ostéo-arthralgies sont plus osseuses qu'articulaires et irradient volontiers le long des diaphyses ; elles sont souvent accompagnées de myalgies. Tous les degrés de sévérité sont représentés et il n'est pas rare que le malade soit incapable du moindre mouvement, tant la douleur est atroce. La région atteinte peut être tuméfiée ; ces « gonflements » sont d'une grande fréquence chez les nourrissons, comme les Lambotte-Legrand (207) y insistent ; ils atteignent les segments distaux des membres, dos des pieds, dos des mains, certains segments digitaux ; chez l'enfant plus âgé les régions juxta-articulaires des segments proximaux sont les plus touchées (207). Deux cas curieux, avec crises ostéo-articulaires rythmées par la menstruation, sont signalés par Henderson (287).

Crises abdominales.

Elles atteignent 55 % des malades (285). N'ayant aucun caractère bien précis, elles peuvent simuler toutes les urgences abdominales (115 - 139 - 304 à 310). La douleur est souvent localisée, soit à l'épigastre, soit au niveau de

l'hypocondre droit ou gauche, soit dans les flancs, soit dans les fosses iliaques ; tous les diagnostics peuvent être incorrectement portés : appendicite (296 - 306) occlusion intestinale (296 - 305 - 306 - 309) volvulus du grêle (251) cholécystite (296) annexite (296 - 304) perforation de viscère (296 - 308 - 361). La douleur peut aussi être diffuse. Elle est rarement isolée et s'accompagne de nausées ou de vomissements (285), d'hyperesthésie et de défense musculaire ; la contracture vraie semble rare. Parfois s'y associe un véritable tableau de shock (307 - 361). Comme par ailleurs ces malades sont fébriles et présentent une leucocytose souvent très élevée, une laparotomie est fréquemment pratiquée ; non moins fréquemment elle est négative ; un cas est particulièrement démonstratif car il dut subir trois interventions chirurgicales qui ne s'imposaient pas ; il a fait l'objet de deux rapports, l'un par CAMPBELL (306), l'autre par GREEN et CONLEY (446) ; dans d'autres cas les découvertes ne rendaient pas nécessaire une laparotomie : grosse rate surtout, adhérences spléniques (251), lymphadénite mésentérique (308).

CAMPBELL (306) demande que le chirurgien soit familiarisé avec de tels accidents abdominaux et fasse pratiquer un test de falciformation avant de prendre une décision opératoire chez le noir. Il semble que l'abstention systématique soit aussi néfaste, car, comme le souligne POOL (309 - discussion), de véritables cas chirurgicaux peuvent être présentés par des sicklanémiques ; de telles associations ont d'ailleurs été décrites (20 - 308 - 309). FRADKIN et SCHWARTZ (304) signalent l'association avec une péritonite tuberculeuse.

Plusieurs explications des crises abdominales sont valables : infarctus spléniques (9), infarctus hépatiques (414), lymphadénite mésentérique et rétro-péritonéale (308), compressions radiculaires résultant de l'affaissement des corps vertébraux (305), atteinte de la moelle épinière (CORRIGAN - discussion de 482), thromboses mésentériques (258). LEGANT et BALL (361) signalent un cas avec hémorragies pétéchiales sur l'intestin et le mésentère.

7. — Perturbations cardio-vasculaires

Intégrées dans le tableau clinique par Huck (7), les manifestations cardiaques de la S.C.A. ont été l'objet d'un intérêt particulier (311 à 326), surtout depuis leur première analyse par Klinefelter (314). Leur fréquence est très grande ; Aaron (326) les a observées dans 76 cas d'une série de 85 malades.

Les signes fonctionnels sont surtout représentés par de la dyspnée d'effort (85 % des cas pour Winsor et Burch (317) ; seulement 16,5 % pour Aaron (326), des douleurs précordiales (15 % des cas pour Winsor et Burch ; 17 % pour Aaron), des palpitations et une tendance lipothymique.

L'examen physique met avant tout en évidence, outre un éréthisme cardiaque, une très grande diversité de *souffles*, dans 95 % des cas (317), 76 % (326), 72 % (323). Selon Winsor et Burch ces souffles sont par ordre de fréquence : systolique mitral (48 %), systolique pulmonaire (19 % - 33 % pour Higgins - 323) systolique aortique (14 %) ; plus rarement il existe des souffles diastoliques mitral, aortique ou pulmonaire et systolo-diastoliques mitral, aortique ou pulmonaire. Grover (286) et Henderson (287) rapportent des faits analogues. Des altérations des bruits du cœur et des troubles du rythme sont décelables dans 37 % des cas (326), en particulier l'accentuation du second bruit pulmonaire est fréquente (314 - 317), ainsi que l'arythmie sinusale ; un thrill systolique peut être perceptible au niveau de l'aire cardiaque (318).

La radiographie objective une *cardiomégalie* dans 95 % des cas (Winsor et Burch - 317), 80 % (Aaron - 326), 76 % (Macht et Roman - 362), 70 % (Carroll et Evans - 364), 54 % (Legant et Ball - 361). Selon Winsor et Burch, la dilatation cardiaque intéresse le ventricule gauche dans 91 % des cas, le ventricule droit dans 86 % des cas et le cône pulmonaire (arc moyen) dans 73 % des cas ; aucun malade de cette série ne présentait de dilatation de l'oreillette gauche ; ce fait, déjà souligné par Klinefelter (314) et

confirmé par HIGGINS (323), serait un important caractère de différenciation entre le cœur globuleux de la S.C.A. et le cœur mitral du R.A.A. Cependant GROVER (286) a signalé deux cas d'hypertrophie de l'oreillette gauche mise en évidence par un œsophagogramme. Des radiographies en série ont permis à HENDERSON (287) d'observer que la dilatation cardiaque de trois malades présentait des variations significatives avec retour à la normale en certaines occasions ; en outre 9 malades sur 27 avaient le cœur mitral typique du R.A.A. Les sicklanémiques présentent une dilatation cardiaque dès leur plus jeune âge (207).

Bien que certains signes, dyspnée d'effort, râles pulmonaires humides, hépatomégalie, œdème des chevilles, la suggèrent, l'insuffisance cardiaque congestive avec orthopnée semble rare (314 - 317 - 318 - 323) ; CARROLL et EVANS (364) signalent deux cas d'O.A.P. dont l'un mortel, YATER et HANSMANN (312) deux cas mortels d'insuffisance ventriculaire droite et NOYES (426) un cas semblable chez une femme enceinte. L'asystolie est tout de même responsable de nombreux exitus, lorsque d'autres causes de décès, en particulier neurologiques et rénales, ne sont pas intervenues.

Outre de banales douleurs précordiales, de véritables syndromes coronariens ont été rapportés (315 - 320 - 322 - 502) ; selon WINSOR et BURCH, ils sont relativement rares. Cependant 12 malades sur 30 de la série d'HENDERSON (287) présentaient des signes typiques d'ischémie myocardique.

Les troubles électro-cardiographiques ne sont pas spécifiques ; leur fréquence est variable, depuis 20 % pour WINSOR et BURCH (317) et GROVER (286) jusqu'à 74 % des cas pour AARON (326). Les anomalies les plus communément signalées sont l'allongement de P - R surtout (286 - 313 - 314 - 317), la dépression de S - T (287 - 326), diverses altérations de l'Onde T (aplatissement, crochetage, inversion - 287 - 317), des extrasystoles et une arythmie sinusale (314 - 318). La pratique d'électrocardiogrammes en série permet à HENDERSON (287) de noter de grandes variations

avec quelquefois disparition des anomalies, phénomène qui traduit des changements dans le degré d'ischémie myocardique. Ainsi qu'on le souligne souvent, le complexe Q.R.S. est normal et il n'y a pas de déviation de l'axe vers la droite, faits importants pour AARON (326) car ils différencient nettement la S.C.A. du R.A.A. Dans de rares cas, la coexistence des deux maladies, peut rendre le problème très complexe (321 - 326).

Les manifestations cardiaques sont explicables en partie par l'anémie, seule responsable pour KLINEFELTER et WINTROBE (314 - 318) et en partie par la stase circulatoire, les microthromboses pulmonaires et myocardiques et l'endartérite pulmonaire (312 - 317 - 325).

SYNDROME HÉMATOLOGIQUE

Les stigmates hématologiques sont ceux d'une anémie hyperplastique, normochrome, légèrement macrocytaire.

1. — SÉRIE ROUGE

Numération des hématies.

Elle fournit des chiffres extrêmement variables, habituellement 2.500.000 par millimètre cube ; le minimum observé par GROVER (286) et HENDERSON (287) est 1.000.000 ; dans la série infantile de SCOTT et col. (72) le chiffre le plus bas se situe à 730.000. Selon HENDERSON (501) il n'y a aucune corrélation entre le degré de l'anémie et l'intensité des symptômes associés, certains malades en crise pouvant même présenter un nombre d'hématies plus élevé qu'en période latente ; SCOTT et col. (72) observent au contraire une nette amélioration en fin de crise et les LAMBOTTE-LEGRAND (207) précisent que, chez le nourrisson atteint de la forme aiguë rapidement mortelle, le chiffre des hématies ne revient pas après la crise à son point de départ, mais se fixe un peu plus bas.

La réduction de l'hémoglobine est proportionnelle à la diminution du chiffre des hématies ; la valeur globulaire est en général voisine de l'unité (288 - 289).

Mensurations érythrocytaires.

Diggs et Bibb (25) dont l'étude est basée sur 44 cas, fournissent les valeurs suivantes :

— Diamètre moyen : 8,7 μ (témoin 7,6 μ). La courbe de Price-Jones présente une base large et un sommet légèrement dévié vers la droite.

— Volume corpusculaire moyen (M.C.V.) : 90 μ^3 (normal : 86).

— Hémoglobine corpusculaire moyenne (M.C.H.) : 29 $\mu\mu$ g (normal : 29).

— Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (M.C.H.C.) : 32 % (normal : 33).

Les résultats de Linhard (com. pers.), basés sur 15 cas observés à Dakar, sont superposables : 94 μ^3 - 29 $\mu\mu$ g - 31%. Neel (88) note également une augmentation du M.C.V. et trouve en outre une élévation du M.C.H. et du M.C.H.C. Pour Wintrobe (288) la tendance à la macrocytose n'est pas constante, car un M.C.V. nettement inférieur à la normale peut être observé dans certains cas.

Hématies anormales.

Les étalements colorés présentent des *hématies falciformes*, auxquelles est due d'ailleurs la découverte de la maladie ; leur taux se situe de 5 à 20 %, rarement davantage (25) et est variable chez un même malade ; il n'est aucunement lié à la sévérité de la maladie (25). Ces hématies sont différentes des hématies falciformes produites dans les préparations humides scellées (25 - 100 - 327) ; malgré leur exposition à l'air lors de l'étalement, elles ne reprennent pas la forme discoïde ; leur aspect est celui de croissants très ouverts, d'ellipses très allongées ou de bâtonnets ; elles

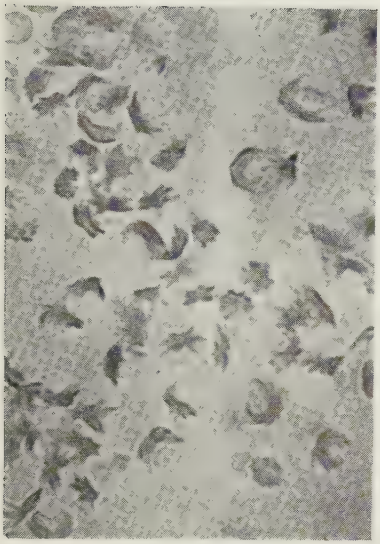


Fig. 4 — Sujet sicklémique. Préparation humide scellée.
(service du Méd. L^{t} C^{el} Gallais)

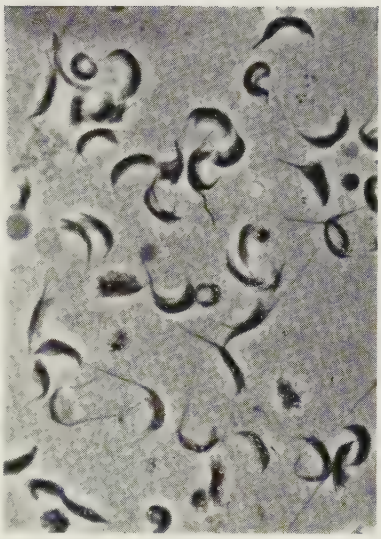


Fig. 5 — Sujet sicklanémique. Préparation humide scellée.
(com. par le D^{r} Vandepitte)

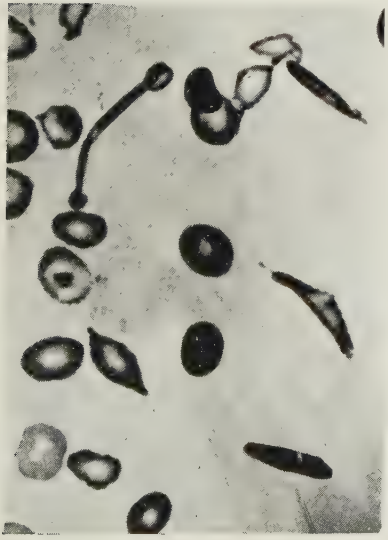


Fig. 6 — Sujet sicklanémique. Etalement coloré au M. G. G. Drépanocytes irréversibles.
(com. par le D^{r} Vandepitte)

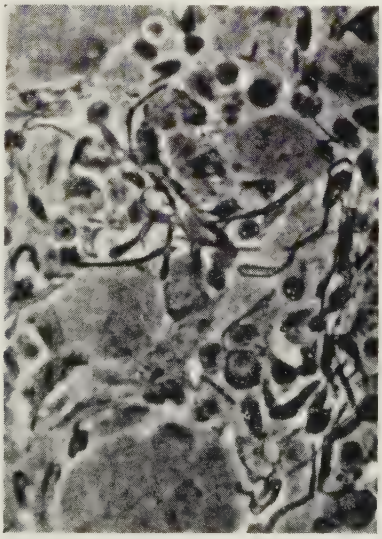


Fig. 7 — Sujet sicklanémique. Préparation humide de moelle. Filaments hématiques.
(com. par le D^{r} Vandepitte)

n'ont ni filaments, ni aspérités et leurs extrémités sont plutôt émoussées ; elles sont hyperchromes et leur taille, qui peut atteindre 50 μ de long sur 1 à 2 μ de large, est en moyenne de 10 à 20 μ sur 2 à 4 μ (25). Ces drépanocytes irréversibles sont le résultat d'une exposition prolongée ou trop répétée à des conditions d'anoxie et de stase (25 - 33) ; SHEN, FLEMING et CASTLE (337) ont pu les reproduire expérimentalement par incubation, durant vingt-quatre heures à 37° 5, dans une atmosphère de $N^2 + CO^2$, c'est-à-dire en l'absence complète d'oxygène. Placées dans une préparation humide scellée, les hématies falciformes irréversibles s'allongent et émettent des processus filamenteux sous l'action de l'anoxie, et reviennent à leur forme première lorsqu'on introduit de l'air, mais sans jamais reprendre la forme discoïde.

Sur certains étalements on peut observer de *petits bâtonnets hyperchromes*, ressemblant à des bacilles (9 - 25) ; ce sont des fragments d'hématies ou de leurs filaments brisés par le trauma circulatoire.

Diverses *altérations non spécifiques* sont très communes : anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie, rares hématies à pointillé basophile, quelques hématies à corps de HOWELL-JOLLY, plus rarement à anneau de CABOT (9 - 25 - 288).

Plus particulière est la présence de « cellules-cibles » ou « en chapeau mexicain » (target-cells ou mexican-hat-cells) décrites par HADEN et EVANS (236) et retrouvées sans exception par DIGGS et BIBB (25) en nombre assez élevé, 1 à 10 par champ. Pour CROSBY (339) les target-cells des sicklanémiques sont liées à la minceur des hématies, à leur trop grand diamètre et à leur teneur anormalement élevée en lipides, comme l'ont d'ailleurs montré ERICKSON et col. (59) ; cela explique aussi l'aspect hypochrome de certaines hématies, qui ne le sont pas en réalité.

Enfin, la majorité des sicklanémiques présenterait une nette augmentation des *sidérocytes*, hématies à inclusions ferriques colorables par le bleu de Prusse (56).

Réticulocytes et normoblastes.

Le taux des réticulocytes est constamment élevé, 15 à 25 % en général, et peut atteindre 87 % dans de rares cas (25).

Constante également est la normoblastose périphérique s'élevant parfois à un point tel que les érythroblastes sont plus nombreux que les leucocytes (25 - 207) ; elle est en moyenne de 10 pour 100 leucocytes (25 - 288).

Rappelons que les réticulocytes et les normoblastes, qui contiennent de l'hémoglobine, peuvent falciformer (33) ; les réticulocytes falciformes irréversibles sont très rares sur les étalements et leur reproduction expérimentale est moins aisée à réaliser que celle des hématies mûres (337).

L'hyperactivité de l'érythropoièse, traduite par la réticulocytose et la normoblastose, se reflète également dans l'augmentation de la cholinestérase corpusculaire (338).

Hématies falciformes circulantes.

La technique de SHERMAN permet de les mettre en évidence (26). A l'aide d'une seringue dont l'espace mort est rempli d'huile de paraffine, on soutire 1 à 2 cc. de sang que l'on injecte aussitôt après, sans qu'il y ait exposition à l'air, dans 2 à 3 cc. d'une solution saline isotonique formolée à 10 %, placée sous une couche d'huile de paraffine. Après quelques minutes de fixation le sang est examiné au microscope. D'après SHERMAN les résultats sont les suivants, chez les sicklanémiques :

— 30 à 60 % des hématies du sang veineux sont falciformes.

— 5 à 20 % des hématies du sang artériel sont « incomplètement » falciformes.

Il n'y a aucune corrélation entre le pourcentage des hématies falciformes *in vivo* et la sévérité de la maladie ; certains malades ont de forts pourcentages, qu'ils soient en crise ou non ; d'autres n'ont que de rares hématies falciformes circulantes, alors qu'ils sont en pleine crise (HENDERSON - 287 - 501).

Résistance globulaire.

La résistance des hématies à l'hémolyse dans des *solutions salines hypotoniques* est augmentée (9 - 25 - 332 - 335 - 336) ; DIGGS et BIBB (25) donnent les chiffres moyens suivants : 0,34 à 0,11 % pour une série de sicklanémiques et 0,42 à 0,32 % pour une série de témoins. Chez certains malades quelques hématies n'hémolysent même pas dans l'eau distillée (25 - 219) ; chez certains autres un petit nombre d'hématies peut présenter au contraire une résistance légèrement diminuée (337). La méthode photocolorimétrique d'ECKER met en évidence une discontinuité dans la régénération des hématies : la courbe d'hémolyse n'est pas régulière, mais présente quatre sommets traduisant autant de générations d'âge moyen et de résistance différents (209).

La résistance à l'hémolyse dans des solutions de *thiourée* est également augmentée (332 - 336).

En utilisant ces deux méthodes, HELM et JACOBS (332) et DICKSTEIN et col. (336) apportent les précisions suivantes : la R.G. des noirs normaux est supérieure à celle des blancs normaux ; la R.G. des noirs sicklémiques est supérieure à celle des noirs normaux, les anémiques présentant la résistance la plus grande. Pour GUEST (335) l'augmentation de la R.G. est due au fait que les proméniscocytes sont de mauvais osmomètres ; leur minceur et leur grand diamètre leur permettent, avant d'hémolyser, un gonflement beaucoup plus grand, dans les limites de leur surface, que celui permis aux hématies normales.

La résistance à l'hémolyse par la *lysolécithine* serait de même augmentée, mais peut-être pas dans tous les cas (331).

Au contraire la résistance au *trauma mécanique* est diminuée (25 - 333), à condition que les hématies soient rendues falciformes par un courant de CO^2. Selon LANGE, MINNICH et MOORE (37) l'hémolyse est proportionnelle au pourcentage des hématies falciformes obtenues et les drépanocytes des sicklémiques résistent bien mieux que ceux des sicklanémiques.

2. — Série blanche

Une hyperleucocytose est pratiquement constante et varie habituellement entre 10 et 30.000 leucocytes par millimètre cube. Dans la série de Grover (286) 4 numérations sont au-dessous de 10.000, la plus basse étant de 5.700 et 8 au-dessus de 30.000, la plus élevée étant de 52.000. La plus importante de la série d'Henderson (287) atteint 60.000. L'augmentation porte en général sur les polynucléaires et traduit l'hyperactivité générale des organes hématopoiétiques (285). On trouve habituellement quelques myélocytes (7 - 9 - 207) et la formule d'Arneth présente une déviation assez nette vers la gauche. Pour Wintrobe, le chiffre des monocytes peut être augmenté (288). La phagocytose des hématies falciformes, communément observée dans les coupes histologiques, est reflétée occasionnellement dans le sang périphérique (7 - 9 - 288 - 289).

En dehors de toute parasitose helminthique, l'éosinophilie est assez fréquente (9 - 288). En général peu importante, Henderson la note dans 45 % des cas de sa série (287).

3. — Crase sanguine

La numération des plaquettes montre en général un chiffre modérément augmenté : de 300.000 à 500.000 (7 - 9 - 288 - 289). Henderson trouve des chiffres approximativement normaux (287). Certains thrombocytes auraient des formes bizarres (288).

Les différents tests de la crase sanguine sont normaux, en particulier, le temps de saignement et le temps de coagulation (287 - 288 - 289).

Murphy et Shapiro (502) ont attaché une importance particulière à l'étude de la prothrombine ; de l'observation d'un malade durant douze mois, ils concluent qu'il se produit une augmentation du temps de Quick immédiatement avant le début des crises, avec retour à la normale dans les quarante-huit heures qui suivent.

L'étude des quinze cas de S.C.A. observés au Centre Fédéral de Transfusion de Dakar (communication des fiches hématologiques par le Docteur LINHARD) montre : un temps de saignement en général normal, un temps de coagulation le plus souvent abaissé (4 mn, en moyenne au lieu de 10), un abaissement du chiffre des plaquettes (100 à 200.000), une rétraction normale du caillot, un temps de HOWELL habituellement abaissé (2 à 3 mn en moyenne au lieu de 5).

Il semble que d'autres études soient nécessaires pour avoir une idée exacte de l'état des fonctions hémostatiques dans la S.C.A., en tenant compte de l'atteinte hépatique qui peut être responsable de certains troubles.

4. — MOELLE OSSEUSE

La première étude concernant la moelle est celle de SYDENSTRICKER (9) qui, se basant sur des examens *post mortem* et sur le résultat d'une seule ponction sternale, trouve une moelle abondante, rouge vif, moins consistante que normalement, présentant une diminution des graisses, une augmentation relative des leucocytes, un grand nombre d'éléments de la série rouge et des granules de pigment noir brunâtre soit extracellulaires, soit à l'intérieur de monocytes.

Selon WINTROBE (288) l'hyperplasie erythroblastique est très importante : les normoblastes représentent 50 à 60 % des cellules nucléées ; la plupart sont des normoblastes orthochromatiques, les formes plus immatures étant moins fréquentes. En outre il existe une légère « déviation vers la gauche » de la série granulocytaire (288 - 329) et une augmentation relative des éosinophiles. On peut trouver des monocytes contenant des hématies phagocytées. Les mégakaryocytes seraient en nombre augmenté (16 - 288).

L'étude de TRINCAO (334) basée sur 6 cas, dont 2 de PONTONI (241) et de CARNEVALE (250) et 4 personnels (247 - 252 - 259) apporte les précisions suivantes : le rapport leucoérythroblastique est inversé ; les valeurs des 6 cas varient de 0,15 à 0,46 (valeur normale 3) ; les courbes de maturation

de Pontoni, les rapports de maturation érythroblastique de Cotti, Balestrieri et Volta, et les courbes caryologiques de Fieschi permettent de conclure à « l'existence d'une stimulation de la maturation érythroblastique, accompagnée d'un défaut simultané de la maturation de ces éléments ».

Le caractère vraiment original du médullogramme est la présence de filaments ténus résultant de l'étirement des hématies. Ces filaments sont 6 à 20 fois plus longs que larges (8) ; ils traversent de part en part tout le champ de l'objectif à immersion et leur épaisseur n'est pas supérieure à 2 μ (288). Selon Vandepitte (com. personnelle), ils simulent un véritable mycélium et sont beaucoup plus abondants lorsque les grummeaux retirés par ponction sont préparés par la technique d'Emmel et examinés extemporanément ; cette méthode, appliquée à des nouveau-nés sicklémiques, permet de dire si un nouveau-né donné se trouve dans un stade préclinique de sicklanémie, car les sicklémiques véritables ne présentent pas ces filaments hématiques.

5. — Rate

De rares auteurs ont pratiqué une ponction splénique dans un but diagnostique (153 - 246). Outre qu'elle n'est pas nécessaire pour affirmer la maladie, elle n'est pas dénuée de danger chez ces malades déjà sujets à des hémorragies spléniques spontanées. Les frottis sont riches en hématies falciformes et en histiocytes (241). Les normoblastes et les myélocytes seraient plus abondants que dans le sang périphérique.

SYNDROME BIOLOGIQUE

1. — Hémolyse

Dans les cas sévères, la forte coloration jaune du sérum témoigne d'un excès de pigments biliaires (9). L'hyperbilirubinémie est constante et se traduit par une élévation

de l'index ictérique dont les valeurs les plus fréquentes se situent entre 15 et 25 unités (288 - 289). Dans la série de GROVER (286) 4 cas ont des chiffres supérieurs à 100 unités, le plus élevé atteignant 280 ; cependant dans de tels cas il s'agit le plus souvent d'une hyperbilirubinémie mixte d'origine à la fois hémolytique et hépatique ; en fait il n'est pas rare qu'il faille dissocier la part du foie pour obtenir une indication sur le degré d'hémolyse. La réaction indirecte de VAN DEN BERGH donne communément des valeurs de 1 à 2 mg. % (289).

Le dosage de l'urobiline urinaire, qui montre une élévation, ne permet pas non plus de discrimination (287) ; en outre, à cause d'une atteinte rénale souvent concomittante, l'urobiline montre des valeurs peu perturbées, le rein insuffisant étant incapable d'éliminer l'urobilinogène plasmatique (340).

L'urobilinogène fécal donne la meilleure traduction de l'hémolyse et présente des valeurs élevées (340), même lorsque la bilirubinémie est basse (501) ; KAPLAN et LEWIS (343) citent des chiffres cinq à dix fois supérieurs à la normale. Cependant il dépend lui aussi de l'état fonctionnel du foie, car une atteinte hépatique grave peut être responsable d'une diminution de l'excrétion de l'urobilinogène fécal (501) ; LOWE et ADAMS (503) ont observé des variations de cette excrétion au cours de la maladie, chez des sicklanémiques présentant des épisodes hépatiques aigus.

Les transfusions de plasma ou de sang agissent d'une manière curieuse, dont l'explication reste en suspens, sur l'excrétion de l'urobilinogène fécal et par conséquent sur le degré d'hémolyse : les premières, que reçoit un malade, provoquent une réduction de l'excrétion (341 - 342 - 343 - 501), les suivantes n ont aucune action (343) et, lorsqu'on les continue, elles augmentent régulièrement l'excrétion (343 - 501) ; ce phénomène se produit sans altération du taux d'hémoglobine et du chiffre des hématies (343 - 301) et s'accompagne d'une diminution du pourcentage de falciformation *in vivo*, qu'il y ait diminution ou augmentation de l'excrétion de l'urobilinogène (501).

Conséquence d'une hémolyse intense, une hémoglobinurie a été occasionnellement signalée (165 - 174 - 344) ; il est cependant assez rare que l'hémoglobine plasmatique atteigne un taux de 90 à 100 cg. par litre (seuil rénal) pour permettre son passage dans l'urine. Selon CROSBY et DAMESHEK (344) des valeurs anormales, de l'ordre de 15 à 20 cg. seraient caractéristiques ; la traduction urinaire est une hémosidérinurie à rechercher dans le culot de centrifugation par coloration au bleu de Prusse.

2. — ATTEINTE HÉPATIQUE

Outre son influence sur les signes biologiques d'hémolyse, elle se traduit par une élévation de la bilirubine directe qui, en dehors de toute complication lithiasique, signe un dysfonctionnement hépato-cellulaire et cholangiolaire (287) ; dans ces cas l'atteinte hépatique est confirmée par une élévation du cholestérol sanguin, qui est au contraire diminué, lorsque la bilirubine indirecte est seule présente (287), diminution qui est la règle dans les états hémolytiques chroniques ; le céphalin-cholestérol test de HANGER est également positif chez ces malades (287) ; HENDERSON souligne cependant que malgré la sévérité de l'atteinte hépatique, mortelle quelquefois, le foie a un excellent pouvoir de récupération et que son activité fonctionnelle peut redevenir satisfaisante.

L'étude des protéines sériques a été pratiquée soit dans des cas isolés (72 - 502), soit en série (287-345). L'électrophorèse du plasma et du sérum des 15 malades de FENICHEL, WATSON et EIRICH (345) donne les résultats suivants : diminution des albumines dans 13 cas, augmentation de γ globulines dans 12, des β globulines dans 3, inversion du rapport A/G dans 13 (rapport moyen : 0,87), augmentation du fibrinogène chez 8 sur 10 cas étudiés ; la positivité du test de HANGER se superposait à l'augmentation des γ globulines ; fait intéressant, les malades les plus jeunes étaient les moins atteints. HENDERSON (287) signale des anomalies superposables, mais moins constantes (augmentation des

globulines chez 9 malades sur 17 étudiés) et souligne qu'on ne peut établir aucune relation nette entre l'atteinte hépatique et les troubles des protéines sériques.

Quelques auteurs ont rapporté des résultats de biopsies hépatiques (346 - 361 - 501). La P.B.F. révèle surtout la présence de pigments dans les cellules parenchymateuses et Kupfférienne, la congestion des sinusoïdes et l'infiltration par des mononucléaires petits et gros, sans limitation à un territoire particulier ; la surcharge graisseuse signalée par Silvera et Jelliffe (346) est due plutôt, comme le pensent les auteurs, au kwashiorkor latent que présentent les jeunes Africains qu'ils ont examinés.

3. — Atteinte rénale

L'albuminurie n'est pas rare (9 - 288) ; elle était appréciable dans 31 % des cas de la série d'Henderson (287), surtout chez quatre malades qui présentaient en outre une importante élévation de l'azotémie ; l'urine peut contenir des cylindres hyalins (288).

L'abaissement et la fixité de la densité urinaire paraissent fréquents (9 - 287 - 288) ; chez les malades d'Henderson, la densité variait de 1.002 à 1.015 et dans deux cas seulement était supérieure à 1.015.

L'exploration fonctionnelle rénale n'a pas été pratiquée de manière extensive ; deux malades d'Henderson présentaient des clearances standard de l'urée normales ; l'étude des clearances glomérulaire et tubulaire a fourni des résultats contradictoires chez l'enfant : alors que Calcagno et col. (348) ont observé chez cinq enfants une réduction du taux de filtration glomérulaire (clearance du thiosulfate), Etteldorf et col. (349) notent au contraire dans huit cas infantiles une augmentation (clearance du mannitol) et, de l'étude de l'excrétion tubulaire de l'acide para-amino-hippurique, concluent à l'augmentation du flux plasmatique rénal, du flux sanguin rénal et de la capacité maxima d'excrétion du P.A.H. ; il y a cependant diminution de la fraction de filtration (taux de filtration glomérulaire / flux

plasmatique rénal). Chez l'adulte LEVIN et col. (347) ont observé dans cinq cas une réduction du taux de filtration glomérulaire (clearance de l'inuline) et une réduction du flux plasmatique rénal (clearance du diodrast).

L'atteinte se précise avec l'âge et l'exitus lié à une insuffisance rénale n'est pas rare (288) ; HENDERSON est cependant surpris de ne pas observer davantage de cas avec atteinte rénale progressive.

Les lésions rénales sont liées à plusieurs facteurs : hémosidérose épithéliale, blocage des capillaires par des drépanocytes et infections fréquentes du tractus respiratoire supérieur.

SYNDROME RADIOLOGIQUE

Il est surtout constitué par les *altérations osseuses* ; les autres manifestations d'intérêt radiologique ont déjà été envisagées (cardiomégalie, hépatomégalie, calcifications spléniques) ou le seront dans les complications (condensations pulmonaires, lithiase vésiculaire).

Depuis les premières études radiographiques de COOLEY, WITVER et LEE (350) et surtout de ROSE (351) et de MOORE (215) une importante littérature a été consacrée aux manifestations osseuses de la maladie (352 à 368). Elles sont fréquentes, sans être toujours évidentes ; d'où l'intérêt de leur recherche systématique. Dans la série d'HENDERSON (287) 15 malades, sur 33 radiographiés, présentaient une atteinte osseuse ; dans celle de PATTERSON, WILSON et DIGGS (310), 30 malades sur 73.

Les aspects, parfois contradictoires s'expliquent par le jeu de deux mécanismes agissant dans des directions opposées (356) ; d'une part la moelle hyperplasique tend à augmenter de volume aux dépens de l'os, s'infiltre même dans le système HAVERSIEN et développe des lésions ostéoporotiques ; d'autre part les phénomènes hémorragiques et thrombotiques, suivis de processus cicatriciels générateurs de lésion ostéosclérotiques, tendent à remplacer la moelle et

à lui substituer du tissu osseux nouvellement formé. Schématiquement les deux mécanismes se suivent dans le temps, le premier prédominant dans le jeune âge, le second apparaissant plus tardivement. Les lésions ostéoporotiques touchent plus particulièrement les os qui jouent le plus grand rôle dans l'hématopoièse ; les lésions ostéosclérotiques dominent au contraire au niveau des os longs (356). Il n'existe aucun parallélisme entre la sévérité et la durée de l'anémie et le degré des altérations osseuses (356 - 364). Les os les plus atteints sont le crâne, les os longs, en particulier tibia et péroné, et les vertèbres.

Crâne.

Les lésions crâniennes s'observent dans 46 % des cas selon GROVER (286), 38 % selon CARROLL et EVANS (364), 26 % selon MACHT et ROMAN (362). Elles sont surtout liées à l'hyperplasie médullaire. D'après WINTROBE (288) l'atteinte la plus précoce donne un aspect en « verre dépoli » ; puis lui fait suite un aspect que les premiers auteurs considéraient comme caractéristique, l'image « en brosse » ou « en cheveux dressés » (357 - 359 - 360), combinant un épaississement de la voûte à des striations trabéculaires irradiant perpendiculairement depuis la table interne jusqu'à la table externe amincie et floue. Cet aspect est surtout visible chez les jeunes ; plus tard, on observe une hyperplasie périostée (360). En réalité, l'image « en brosse » semble peu fréquente : MACHT et ROMAN (362) ne l'ont observée que dans 2 cas sur 30 et CARROLL et EVANS (364) dans 4 sur 40. Selon ces mêmes auteurs l'atteinte la plus commune est l'élargissement et l'accentuation du diploé, et l'épaississement de la voûte crânienne ; l'épaississement du crâne avait déjà été noté par CAFFEY (358) dans 10 cas sur 15 et la description de cet auteur rejoignait celles de VOGT et DIAMOND (352) et de GRINNAN (355) : prédominance de l'épaississement au niveau des pariétaux, alors que dans l'anémie de COOLEY il prédomine au niveau du frontal. Les altérations crâniennes sont symétriques et intéressent les deux côtés à un degré égal (364). Pour MACHT et ROMAN

(362) l'aspect turricéphalique serait dû à l'élargissement des pariétaux. Dans quelques cas adultes on peut observer des aires limitées de raréfaction osseuse, rappelant les images de myélome ou de cancer secondaire (356) et liées à de petits infarctus (361).

Os longs.

Ils sont atteints dans 66 % des cas selon MACHT et ROMAN (362), 54 % selon CARROLL et EVANS (364) et 36 % selon GROVER (286). Suivant la prédominance de l'un ou l'autre des mécanismes précédents, on observe à leur niveau des aspects totalement opposés. Dans l'enfance il y a prédominance de l'hyperplasie médullaire, qui repousse les spicules osseux et engendre leur atrophie (362) ; les spicules restants sont d'autant mieux visibles qu'ils sont moins nombreux ; les images engendrées sont l'accentuation et l'irrégularité de la trabéculation, l'élargissement des espaces médullaires et l'amincissement de la corticale (355 - 356 - 362 - 364). Dans des cas exceptionnels, comme celui d'ALMKLOV, HANSEN et SCHNEIDER (367), l'amincissement de la corticale est tel qu'il peut en résulter une fracture pathologique spontanée. Plus tard les processus cicatriciels, engendrant des lésions ostéosclérotiques, sont responsables de l'épaississement de la corticale, du rétrécissement de la cavité médullaire, de la perte de tissu osseux et d'une réaction du périoste (356 - 361 - 362 - 364) ; ces altérations s'observent le plus communément au niveau du tibia, du péroné et du fémur (356 - 361 - 364) ; LEGANT et BALL (361) les a observées dans 7 cas adultes sur 15 ; le degré extrême, exceptionnellement atteint, est l'oblitération de la cavité médullaire (356).

Dans quelques cas des infarctus localisés donnent naissance à des aires transparentes, plus ou moins importantes, entourées d'un anneau d'os sclérotique, situées de préférence au niveau des épiphyses (361). Lorsque les phénomènes thrombotiques intéressent la fourniture du sang à une extrémité articulaire, ils peuvent engendrer des lésions importantes analogues à celles que l'on rencontre dans la maladie des caissons : plusieurs cas d'arthrose de la

hanche, par nécrose aseptique de la tête fémorale, ont été rapportés (310 - 361 - 362 - 364 - 366 - 368 - 502). Une réaction périostée irrégulière peut être observée surtout au niveau des os de la jambe, particulièrement en présence d'ulcères (356 - 362 - 364).

Les radiographies des os longs mettent enfin en évidence des troubles de la croissance ; de multiples bandes d'augmentation de la densité, près des extrémités épiphysaires des os longs, indiquent des périodes de la maladie où la croissance a été temporairement stoppée (362) ; la complète ossification des épiphyses est retardée (290 - 356), bien que les centres d'ossification aient un aspect normal (356).

Vertèbres.

Ainsi que LEIVY et SCHNABEL (305) l'ont montré, les corps vertébraux sont aplatis, légèrement élargis et biconcaves (356 - 360 - 361 - 362 - 364 - 365). Ces altérations sont particulièrement marquées au niveau du rachis lombaire et de la partie inférieure du rachis dorsal (361). Les marques trabéculaires sont accentuées par suite de l'atrophie de certains spicules, les restants étant mieux contrastés ; 28 malades sur 39 de la série de CARROLL et EVANS (364) présentaient une ostéoporose vertébrale avec accentuation de la trabéculation, 17 avaient des vertèbres biconcaves, la biconcavité étant importante dans 7 cas ; LEGANT et BALL (361) et MACHT et ROMAN (362) ont observé cette déformation (appelée « cupping ») respectivement dans 4 cas sur 16 et 4 sur 23. Sa cause réside dans l'affaiblissement de la structure osseuse résultant de l'atrophie des spicules et de l'ostéoporose ; les nuclei pulposi, qui transmettent les pressions, font saillie dans les corps vertébraux affaiblis et déterminent une empreinte « en forme de coupe » au niveau de leurs faces supérieure et inférieure (361 - 362). Il est rare que se produise un véritable affaissement avec destruction des vertèbres ; un cas est rapporté par CARROLL et EVANS (364). LEGANT et BALL (361) ont signalé la possibilité d'infarctus déterminant des aires de radiotransparence dans les corps vertébraux ; le cas, qu'ils ont suivi durant vingt-deux mois,

se termina par une *restitutio ad integrum* à la fois clinique et radiologique ; un des cas de ROWLAND (392) présentait également un infarctus vertébral lombaire. L'aspect morphologique des malades, en particulier le thorax court et profond et l'accentuation de la cyphose dorsale et de la lordose lombaire, est vraisemblablement lié aux altérations du rachis (362).

Os courts.

MACHT et ROMAN (362) ont observé une trabéculation grossière des os des mains et des pieds dans 35 % des cas examinés à ce point de vue (6 sur 17). Les gonflements douloureux des extrémités, particulièrement fréquents chez les enfants (207), ont une traduction radiologique sous forme d'épaississement périosté et de lésions destructives des métacarpiens, des métatarsiens et des phalanges ; toutes les altérations disparaissent complètement après un certain temps (359 - 362 - 364). Le petit nombre de cas rapportés (4 par les Américains ; les LAMBOTTE-LEGRAND (207) se bornent à signaler l'existence de lésions ostéopériostées) paraît indiquer que de tels faits sont rares ; à la lumière de l'étude de MATCH et ROMAN, il semble que ce ne soit qu'une apparence, car il existe un décalage entre les signes cliniques et les signes radiologiques ; en effet, dans les deux cas rapportés par ces auteurs, les radiographies furent positives vingt et un jours plus tard. WEILL et LERNER (363) ont signalé par ailleurs des images polykystiques intéressant les os de la main. MACHT et ROMAN (362) ont rapporté un cas de destruction du carpe, à rapprocher des lésions dégénératives de la hanche.

Os plats.

Une trabéculation grossière peut être observée au niveau des côtes et des omoplates, beaucoup plus rarement cependant que pour les autres os (362). Les côtes sont surtout le siège de lésions ostéoporotiques ; la sclérose osseuse y est rare (364). ROBINSON et SARNAT (368) ont récemment

attiré l'attention sur l'atteinte des maxillaires ; la technique des films intrabuccaux, permettant une interposition minime de tissus et une meilleure focalisation des rayons, rend mieux visibles les anomalies structurales ; 18 malades sur 22 examinés, soit 79 %, présentaient des images ostéoporotiques : diminution du nombre des trabécules avec exagération de leur visibilité et aspect scalariforme de ces trabécules entre les racines dentaires ; l'étude du squelette de ces mêmes malades révéla des altérations des os longs dans 3 cas et du crâne dans 1 seulement.

B. — Évolution générale

Elle n'est pas d'une seule tenue. Herrick soulignait déjà que la maladie est « chronique avec des exacerbations aiguës » (1). Huck (7) et Sydenstricker (9), bien que ne différenciant pas nettement la phase latente de la sicklanémie, de la sicklémie, confirmèrent ce point de vue.

Avec Sturgis (289) nous pouvons scinder la maladie en plusieurs stades : initial, actif et terminal.

Stade initial.

De durée très variable, il va de la naissance à l'apparition de la première crise (cf. influence de l'âge).

Stade actif.

Il est caractérisé par la succession de crises paroxystiques séparées par des périodes de rémission. Cette évolution discontinue dure toute la vie de l'individu.

Phase latente.

Elle correspond à la crise de falciformation (sickling crisis). A ce moment apparaissent un ou plusieurs des symptômes envisagés dans le chapitre précédent : recrudescence de l'asthénie, élévation de la température, apparition de diverses douleurs, etc. A ce moment aussi peut survenir une complication.

La durée de la crise est variable, de quelques heures à quelques jours (287), de une à deux semaines (207). MURPHY et SHAPIRO (502), qui ont suivi leur malade durant 12 mois et observé 7 crises, en donnent le schéma suivant : le début dramatique, se fait par l'apparition de douleurs, puis la température s'élève et le tableau se précise ; du troisième au cinquième jour on observe une amélioration qui s'accentue et la crise se termine au bout de 8 à 10 jours.

Tantôt les phénomènes critiques viscéraux se superposent à une crise de déglobulisation (9 - 207 - 289 - 502), tantôt le chiffre des hématies ne subit aucune variation significative : « le chiffre des hématies peut être plus élevé au moment de la crise que durant la phase latente » (HENDERSON - 287 - 501). Dans le premier cas une réticulocytose et une normoblastose plus importantes marquent le déclin de la crise (207 - 502). Il semble qu'il y ait superposition des deux phénomènes dans les formes sévères de l'enfance, conditionnant un exitus rapide (c'est le cas de la plupart des malades des LAMBOTTE-LEGRAND - 207) et que, dans les formes compatibles avec une survie moyenne, sur un fond permanent d'anémie plus ou moins grave à laquelle le malade s'adapte, viennent se greffer des crises de falciformation viscérale (c'est le cas de la majorité des malades d'HENDERSON - 287 - 501).

Phase latente.

Elle correspond à la période séparant deux crises successives. Sa durée est sujette à d'importantes variations, aussi bien chez un même sujet que suivant les individus. Dans le cas de MURPHY et SHAPIRO (502) elle était de 10 à 27 jours. Les LAMBOTTE - LEGRAND observent des intervalles de quelques semaines à quelques mois (207). Selon HENDERSON, certains malades peuvent ne pas présenter de crises durant plusieurs années (287 - 501).

Au cours de ces périodes de rémission une activité relative est permise aux malades, dans les limites où elle n'occasionne pas une fatigue trop intense. Bien qu'apparemment asymptomatiques, les sujets présentent constamment un certain

degré d'anémie liée à l'hémolyse permanente (287 - 288 - 289). Le syndrome hématologique ne disparaît pas ; il en est de même de la fatigabilité et, bien entendu, des lésions liées à la chronicité de l'affection.

Stade terminal.

Il conduit à la mort à brève échéance. L'exitus se produit :

— Soit dans un tableau de shock.

— Soit dans un tableau d'insuffisance cardiaque.

— Soit dans un tableau d'insuffisance rénale.

— Soit à l'occasion d'un infarctus atteignant un tissu vital (accident nerveux le plus souvent).

— Soit à l'occasion d'une infection intercurrente (tuberculose surtout).

C. — Complications

La plupart d'entre elles sont liées à une pathogénie identique à celle des accidents viscéraux qui constituent la symptomatologie habituelle. Leur moins grande fréquence les fait placer, arbitrairement, dans ce chapitre.

1. — Crises aplastiques

Crises de déglobulisation comme celles précédemment évoquées, elles s'en différencient par l'absence d'hyperhémolyse transitoire, et par la présence d'une inhibition passagère de l'érythropoièse médullaire. De découverte récente (369), elles n'ont pas suscité un grand intérêt, car elles passent inaperçues ; seule la constatation d'une réticulocytopénie périphérique donne l'éveil ; le médullogramme confirme. Elles sont absolument superposables aux crises aplastiques décrites par Owren au cours de l'ictère hémolytique congénital. L'aplasie du tissu érythropoiètique est liée à un facteur infectieux : pneumonie à virus (369), salmonellose cholerae suis, infections du tractus respiratoire

supérieur (370). L'originalité de l'action du facteur infectieux vient du fait qu'elle déclanche un tableau dramatique chez ces sujets dont la vie des hématies est congénitalement raccourcie, alors que, chez des sujets normaux, sa durée trop brève (une dizaine de jours) ne permet pas l'extériorisation d'un syndrome hématologique clinique. Le myélogramme met en évidence, outre l'érythroblastopénie, une déviation vers la gauche de la formule granulocytaire et une plasmocytose assez importante. L'hémogramme objective, à côté de la chute globulaire, une réticulocytopénie, une leucopénie par défaut des granulocytes, une thrombocytopénie et une plasmocytose. La chute globulaire n'est en aucune façon liée à l'action directe de l'agent infectieux sur les hématies, car la courbe de disparition des hématies d'un malade, transfusées à un receveur, sept mois après la crise, était superposable à leur courbe de destruction au moment de la crise (369). En fin de crise, réticulocytes et normoblastes réapparaissent dans le sang, conjointement à la disparition des plasmocytes.

2. — Manifestations neuro-psychiques

A la suite du rapport par Sydenstricker, Mulherin et Houseal (8) d'un cas d'hémorragie sous-arachnoïdienne compliquant la S.C.A. et surtout de celui d'Arena (373) qui suggérait la possibilité d'une relation de cause à effet, de très nombreux auteurs se sont attachés à décrire les manifestations neurologiques de la maladie (16 - 122 - 142 - 176 - 189 - 242 - 259 - 266 - 285 - 305 - 325 - 371 à 395 - 481 - 485 - 493 - 494 - 520 - 524). Selon Hughes, Diggs et Gillespie (381), qui rapportent 25 cas glanés dans la littérature antérieure à 1940 et 6 cas personnels, leur fréquence serait grande. Cependant Henderson (287), dans une série de 54 malades, n'observe qu'un cas d'hémorragie sous-arachnoïdienne, 3 cas de déficience mentale, 2 cas qu'il qualifie d'hystériques et quelques cas « d'irritation méningée occasionnelle » au cours de crises graves. Si l'on rapporte à une atteinte du système nerveux les crises douloureuses ostéo-articulaires et abdominales (381), il est certain que les

accidents neurologiques sont fréquents ; dans la série de PATTERSON, WILSON et DIGGS (310) 57 malades sur 142, soit 40 %, les présentaient, mais 26 avaient une simple céphalée ; si l'on ne tient compte que des symptômes non équivoques l'atteinte nerveuse est néanmoins loin d'être rare ; dans une note récente ROWLAND (392) rapporte une fréquence de 29 % (27 cas neurologiques sur un total de 92).

Les troubles observés sont d'une extrême diversité qui s'explique par leur origine vasculaire ; il s'agit tantôt de troubles neurologiques, tantôt de troubles psychiques.

Troubles neurologiques.

Les troubles isolés mineurs sont les plus fréquents (286-310 - 381 - 389) : céphalée, vertiges, raideur du cou, du dos ou des membres inférieurs, et plus rarement, paresthésies des membres, photophobie, ptosis, diplopie, nystagmus, troubles pupillaires.

Les troubles majeurs sont moins fréquents :

— Convulsions (381 - 389 - 392).

— Véritables crises épileptiformes (122 - 373 - 524).

— Atrophie et faiblesse musculaires (392).

— Syndromes radiculaires (392).

— Paralysie par atteinte du neurone périphérique (386).

— Atteintes multiples des nerfs crâniens (380).

— Paralysie des nerfs oculomoteurs (381 - 395).

— Parésie ou paralysie de la langue (378 - 381).

— Troubles visuels avec ou sans atrophie optique (392).

— Parésie ou paralysie faciale (373 - 378 - 381).

— Amaurose transitoire (381 - 481).

— Hémianopsie latérale homonyme (381).

— Aphasie soit isolée, soit associée à une hémiplégie (142 - 375 - 379 - 380 - 381 - 389 - 481 - 485).

— Surdité intermittente ou définitive (389).

— Hémiparésie (385 - 392).

— Hémiplégie (373 - 376 - 378 - 379 - 381 - 389 - 393 - 485).

— Coma (142 - 176 - 189 - 310 - 381 - 384 - 385 - 389 - 392 - 493 - 494).

— Syndrome méningé (7 - 16 - 371 - 388 - 392 - 393).

— Rigidité généralisée (381).

— Ataxie (392).

— Pseudo-sclérose multiloculaire (392).

— Pseudo-syndrome de LICHTHEIM (242 - 259).

— Paralysie simulant la poliomyélite (266 - 288).

— Incontinence d'urine (389).

— Hémianesthésie (381).

Troubles psychiques.

GROVER (286) insiste particulièrement sur la déficience mentale, qu'il a observée chez 7 malades d'une série de 48 ; cette fréquence lui paraît surprenante ; ROWLAND (392) en a également signalé 5 cas et HENDERSON (287) 3 autres ; d'autres troubles paraissent aussi fréquents : somnolence, obnubilation, stupeur (310 - 381 - 389) et irritabilité (72 - 310 - 381 - 389) ; on a occasionnellement rapporté un cas de confusion mentale (378), un épisode de dépression avec tentative de suicide (385), deux cas de délire (381 - 389) et un cas présentant des troubles de la personnalité (375).

Ces divers troubles neuro-psychiatriques ont un caractère commun, leur installation habituellement brusque (381). Leur évolution est variable : ils peuvet régresser complètement ou laisser des séquelles permanentes (389) ; leur pronostic est en général mauvais (381) ; la mort subite, sur laquelle insiste RAPER (189), ne serait pas rare ; des cas de mort subite ont été également signalés chez des sicklanémiques gravides (418 - 432 - 435).

La récidive des manifestations neurologiques n'est pas exceptionnelle, sans pour autant se manifester dans le même

domaine : tel le cas de CONNELL (384) qui, à l'autopsie, présentait une nécrose massive récente de l'hémisphère cérébral gauche et de vieilles lésions kystiques pigmentées dans l'hémisphère cérébral droit et dans le lobe cérébelleux droit, lésions datant de six ans auparavant et ayant laissé une certaine faiblesse du bras et de la jambe gauche ; un malade de HUGHES, DIGGS et GILLESPIE (381) eut successivement une hémiplégie gauche régressant partiellement et trois ans après une aphasie associée à un syndrome méningé ; le cas plus récent de BLOCH, WALDRON et COGAN (393) présenta d'abord une hémorragie sous-arachnoïdienne, ensuite une hémiplégie gauche par thrombose cérébrale.

Les accidents neurologiques sont liés soit à des ramollissements cérébraux, soit à des hémorragies cérébrales, soit à des hémorragies sous-arachnoïdiennes. Par leur origine vasculaire ils s'opposent aux manifestations neurologiques observées au cours des autres syndromes hémolytiques, ces dernières étant probablement liées à un dysmétabolisme lipidique primitif (GALLAIS - 390 - 391).

Au point de vue biologique, le liquide céphalo-rachidien est souvent normal ; il peut être xanthochromique (371 - 385) ou franchement hémorragique (16 - 373 - 375) et renferme dans ce cas des hématies falciformes ; il est parfois hypertendu ; une réaction albumino-cytologique apparaît dans certains cas (381).

Une importante *étude électro-encéphalographique* a été pratiquée par HILL, HUGHES et CAMP DAVIES (389) chez 38 sicklanémiques dont l'âge variait de 1 à 15 ans, deux seulement ayant 18 et 30 ans ; 26 de ces malades, soit 68 % présentaient des tracés anormaux ; 8 étaient en période de crise et avaient tous des anomalies ; les 30 autres se trouvaient en phase latente. 5 malades sans signes neurologiques cliniques avaient un E.E.G. anormal et 12, ayant ou ayant eu des manifestations neurologiques, avaient un E.E.G. normal. Les anomalies les plus communes étaient : dysrythmies lentes de haut voltage — ondes pointues de haut voltage apparaissant séparément ou par bouffées — oppositions de phase soit sous forme d'ondes isolées, soit par bouffées et

avec présence d'ondes pointues ou de spikes. Tous les malades ayant moins de 6 ans présentaient un E.E.G. anormal ; sur ces 18 sujets 5 ne montraient pas de troubles neurologiques cliniques ; les 13 autres étaient en majorité atteints de troubles mineurs, les troubles majeurs (convulsions, hémiplégie, etc.) étant l'exception plutôt que la règle chez ces enfants. Les trois malades les plus âgés présentaient un E.E.G. normal. Il est intéressant de noter que 4 sujets, étudiés en crise et en phase latente, avaient des tracés identiques dans les deux cas et que, d'autre part, il n'y avait aucune corrélation entre la sévérité de l'anémie et la présence ou l'absence d'anomalies électroencéphalographiques.

Selon HILL et col. (389) les troubles E.E.G. sont liés à une anoxie cérébrale résultant soit d'une obstruction organique par des drépanocytes, soit d'une obstruction fonctionnelle par spasme vasculaire, soit de la conjugaison des deux phénomènes.

3. — MANIFESTATIONS RÉNALES

A côté de l'atteinte rénale chronique, qui ne se manifeste que par des signes biologiques durant de longues années, prennent place des accidents rénaux aigus, sous forme d'hématuries. Classiquement, elles ne sont pas comprises dans les manifestations de la S.C.A. (288 - 289). BEACHAM et BEACHAM (433) les ont cependant incluses dans le tableau général de la maladie.

L'hématurie associée à la sicklanémie semble rare et, fait curieux, quelques cas ont été observés en association avec une sicklémie. YATER et DIGGS (communication personnelle à ABEL et BROWN - 442) ont occasionnellement noté, chez des sicklanémiques, des hématuries microscopiques associées soit à des épisodes de néphrite aiguë, soit à de petits infractus rénaux, mais ils considèrent comme rares les hématuries importantes. De tels cas ont néanmoins été signalés (430 - 439 - 448 - 502). Dans leurs séries de malades, PATTERSON et col. (310) et HENDERSON (287) ont observé

respectivement 2 cas d'hématurie sur 142 et 3 cas sur 54. L'hématurie est associée ou non à une douleur para-lombaire.

4. — Priapisme

Depuis le premier rapport dû à Diggs et Ching (480), d'assez nombreux cas de priapisme ont été observés chez des sicklanémiques (286 - 287 - 306 - 310 - 389 - 396 à 404). C'est une manifestation en général peu commune que l'on observe surtout au cours des leucémies ; compte tenu de sa rareté, elle semble relativement fréquente chez les malades atteints de S.C.A. Passant en revue les 57.455 noirs admis au « Charity Hospital » de la Nouvelle-Orléans durant cinq ans, Getzoff (397) a trouvé 65 cas de S.C.A. et 11 cas de priapisme, avec association des deux dans 3 cas. Dans leurs séries Grover (286), Henderson (287) et Patterson et col. (310) ont observé respectivement 1, 3 et 4 cas. Le priapisme apparaît brusquement ; il est douloureux et ne s'associe pas à des désirs sexuels ; il peut se voir à tout âge (400). L'engorgement vasculaire par des hématies falciformes, suivi d'une thrombose, est à l'origine de telles manifestations (397). Hill, Hughes et Camp Davies (389) qui signalent 2 cas sur 38 malades, les relient à l'atteinte du système nerveux central.

5. — Epistaxis

Selon Wintrobe (288) ce serait une complication fréquente. Cependant les cas signalés paraissent assez rares (71 - 72 - 286 - 502) et Henderson n'en a observé que 2 cas dans sa série (287).

6. — Manifestations oculaires

Les hémorragies rétiniennes semblent exceptionnelles ; 3 cas ont été observés en association avec des troubles neurologiques, hémorragie sous-arachnoïdienne (371), encéphalo-

malacie (385) et coma mortel (447) ; HENDERSON (287) en a observé 1 cas dans sa série de malades.

Les microanévrysmes rétiniens, qui ont fait l'objet du récent rapport d'EDINGTON et SARKIES (190), sont également rares : chez l'un des malades ils étaient associés à une hémorragie ; chez l'autre, l'œil, qui ne les présentait pas, révélait une hémorragie importante dans l'humeur vitrée ; les auteurs les relient à la stase et au blocage vasculaire par des hématies falciformes.

Plus fréquentes paraissent être les anomalies des vaisseaux rétiniens découvertes par HARDEN (357) : dilatation et tortuosité extrême des veines rétiniennes et, à un degré moindre, des artères. KLINEFELTER (314) les a observées dans 7 cas sur 12 et GROVER (286) dans 3 cas sur 5 examinés à ce point de vue ; des cas isolés ont été également signalés (13 - 14 - 405). HARDEN en fait une anomalie congénitale, ce qui paraît douteux vu sa fréquence, qui serait, semble-t-il, plus grande si le fond d'œil était examiné systématiquement.

7. — LITHIASE VÉSICULAIRE

Elle paraît beaucoup moins fréquente que dans l'ictère hémolytique congénital que, selon CHEVALLIER (538), elle complique dans 80 % des cas. La première mention en est faite par WASHBURN (4). C'est en général une découverte d'autopsie ou de radiographie systématique (13 - 16 - 20 - 72 - 287 - 306 - 362 - 366 - 385 - 406 - 407 - 408). WEENS (407) a attaché à la cholélithiase un intérêt particulier : sur 44 rapports d'autopsie et comptes rendus opératoires ayant fait l'objet de publications, il a noté 12 cas de lithiase, aux quels il ajouta 4 cas personnels ; il n'y avait aucun cas au-dessous de 10 ans ; la plupart se trouvaient dans la troisième et la quatrième décade; dans leur série infantile de 37 cas, SCOTT et col. (72) n'ont observé qu'un seul cas de lithiase chez un enfant de 12 ans. Selon WEENS ce serait une complication fréquente, d'autant plus qu'il faut considérer que les noirs en général présentent rarement des calculs biliaires, quelle qu'en soit l'étiologie (407). Cependant sur 23

malades examinés à ce point de vue, MACHT et ROMAN (362) n'ont observé que 2 cas. La traduction clinique des calculs étant masquée dans le tableau abdominal aigu, que présentent souvent de tels malades, ce n'est que leur recherche systématique aux rayons X qui peut les mettre en évidence ; les calculs apparaissent multiples, petits, à facettes (407), « en cocarde » (13). Ils sont noirs verdâtres, assez tendres et constitués de bilirubine ; une couche périphérique de calcium peut les délimiter (407). Ils semblent n'être responsables que d'une minorité de crises abdominales, dont nous avons noté la multiplicité des causes invoquées.

8. — INFECTIONS INTERCURRENTES

Depuis HUCK (7) la susceptibilité des sicklanémiques à diverses infections a été fréquemment soulignée. L'importance des complications streptococciques a même fait attribuer naguère à ce germe un rôle effectif dans l'étiologie de la maladie (16).

Les infections trouvent chez ces malades déficients un terrain favorable qui leur confère une gravité particulière ; cependant la venue des antibiotiques a notablement amélioré leur pronostic (72). On relie habituellement à ces infections l'élévation de la température et les microadénopathies, qui sont surtout cervicales (72 - 285). Chez la femme enceinte, les infections urinaires sont particulièrement fréquentes (433).

Le Docteur VANDEPITTE a attiré notre attention sur une complication peu banale, l'ostéomyélite à Salmonella, dont il vient d'observer 1 cas ; une recherche dans la littérature nous a permis d'en découvrir 4 autres (207 - 356 - 549 - 550) ; 2 nouveaux cas ont été récemment rapportés par EHRENPREIS et col. (VANDEPITTE) ; le petit malade des LAMBOTTE - LEGRAND (207) présentait une ostéomyélite humérale bilatérale ; deux malades de la série d'HENDERSON étaient également atteints d'une ostéomyélite ; le germe en cause n'était pas précisé (287).

9. — Manifestations pulmonaires

L'atteinte pulmonaire au cours de la S.C.A. occupe une place à part, car elle résulte de l'intrication de deux facteurs, d'une part le blocage vasculaire générateur de thromboses et d'infarctus (312 - 477 - 480), et d'autre part l'infection aiguë ou chronique qui se place dans le cadre général de la susceptibilité des sicklanémiques aux agents microbiens. Sa fréquence est élevée : les 37 jeunes malades de Scott et col. (72) furent hospitalisés 151 fois, dont 103 avec des infections soit respiratoires supérieures, soit pulmonaires ; une pneumopathie a été notée dans 38 % des cas par Anderson et Ware (285) et dans 26 % des cas par Henderson (287) ; Macht et Roman (362) ont observé des images radiologiques pulmonaires anormales dans 38 % des cas également.

Il est souvent impossible de dire si le blocage vasculaire est seul responsable ou si un germe lui est associé. Les 14 « pulmonaires » d'Henderson (287) présentaient les manifestations suivantes : toux productive avec crachats mousseux, muco-purulents, striés de sang, point de côté pleural et élévation de la température ; l'examen des crachats ne révéla aucun agent étiologique spécifique ; il n'y avait pas d'augmentation du titre des agglutinines froides ; les radiographies montraient des images de condensation dans tous les cas, mais aucune ne présentait l'aspect d'un véritable infarctus ; la réponse aux antibiotiques ne fut guère concluante ; les images pneumoniques se nettoyèrent en général lentement. Selon Carroll et Evans (364) la S.C.A. peut être responsable de calcifications intraparenchymateuses ; les auteurs basent leur suggestion sur la négativité des tests à la tuberculine et à l'histoplasmine. Selon Yater et Hansmann (477) les occlusions thrombotiques des artérioles pulmonaires pourraient engendrer un tableau de « cor pulmonale ».

La tuberculose pulmonaire serait nettement fréquente chez les sicklanémiques (285 - 288 - 289) ; des cas particulièrement évolutifs ont été rapportés (410 - 411 - 412). L'étude de Weiss et Waife (413) vient d'étayer statistiquement cette impression clinique ; ces auteurs ont comparé les protocoles d'autopsie de 27 sicklanémiques et de 130 noirs non-sicklémiques :

— Dans le premier groupe, la majorité des décès se situait dans la troisième décade ; 30 % des cas présentaient des lésions tuberculeuses et 82 % des adhérences pleurales ; la tuberculose était surtout fréquente chez les malades âgés de 20 à 30 ans.

— Dans le second groupe, la majorité des décès se situait de la quatrième à la sixième décade ; 9 % des cas présentaient des lésions tuberculeuses et 44 % des adhérences pleurales ; la tuberculose était surtout fréquente entre 40 et 50 ans.

— La comparaison des cas décédés durant la troisième décade donnait les résultats suivants : dans le premier groupe 50 % des cas présentaient des lésions tuberculeuses et 75 % des adhérences pleurales ; dans le second 25 % étaient tuberculeux et 35 % avaient des adhérences pleurales.

Plusieurs hypothèses sont formulées pour expliquer cette susceptibilité particulière des sicklanémiques à la tuberculose, et les auteurs concluent, en rejoignant Herrera-Cabral (412), que la S.C.A. joue un rôle important dans la réponse de certains noirs à l'infection tuberculeuse.

D. — Formes cliniques

Nous nous bornons à signaler l'existence de formes symptomatiques : fébriles pures, rhumatismales, abdominales, cardiaques, nerveuses, etc. Leur multiplicité découle du polymorphisme de l'affection.

De beaucoup plus importantes sont les formes selon le gravité et la forme de la femme enceinte.

1. — Formes selon la gravité

Elles se superposent aux formes selon l'âge.

Formes aiguës.

Atteignant les nourrissons, elles évoluent vers la mort à brève échéance, à l'occasion de l'une des premières crises. Très fréquentes en Afrique, les Lambotte-Legrand (207), en donnent une excellente description. En fin de crise, le chiffre des hématies ne revient pas au niveau de la précise, mais se fixe un peu plus bas. Le marasme physiologique est intense, aggravé par la moindre infection, qui est fatale.

Formes chroniques à recrudescences.

L'enfant franchit le cap des premières crises. Une tendance à une amélioration se dessine avec passage à un « état compensé » (Cooley, *in* discussion du rapport d'Anderson et Ware - 285). L'organisme s'adapte à l'anémie chronique, les crises s'espacent, sont moins aiguës que les premières (285 - 207 - 419). La splénomégalie régresse, la rate s'atrophiant même ; l'aspect morphologique décrit par Winsor et Burch se développe. Aux environs de 12 à 15 ans des ulcères de jambe ou une lithiase vésiculaire peuvent apparaître. La mort reste toujours possible au cours d'une crise, soit dans un état de shock, soit à l'occasion d'une infection, ou d'un accident neurologique. Ce dernier semble beaucoup plus grave chez les adolescents ou adultes que chez les enfants (389), sans doute à cause du développement avec l'âge d'une hyperplasie de l'endothélium vasculaire (378). A la longue, c'est une insuffisance cardiaque ou rénale qui emporte le malade, le plus souvent avant 30 ans.

Ces formes sont plus fréquentes chez les négroïdes américains qu'en Afrique, pour les raisons probables que nous avons déjà invoquées, et c'est sans doute leur rareté qui a permis de dire, à tort, que la sicklanémie était rare en Afrique.

2. — Sicklanémie et grossesse

Une telle association semble rare, la S.C.A. engendrant selon Sodeman et Burch (420) une diminution de la fertilité de la femme, dans un nombre important de cas ; les statistiques d'Anderson et Busby (430) et de Beacham (433), qui portent respectivement sur 14.256 négresses gravides et 60.432 accouchements chez des noires, paraissent confirmer cette impression ; les rapports de l'association S.C.A.-grossesse au nombre total étaient 1 pour 1.296 et 1 pour 1.600 environ ; Anderson et Busby ont calculé que chez les négresses non-gravides, le rapport était de 1 pour 552.

La grossesse agit sur la maladie en aggravant l'anémie et l'atteinte cardiaque et en favorisant les blocages vasculaires, car elle permet plus facilement la réalisation des altérations physico-chimiques responsables de la falciformation, abaissement de la tension en O^2 et du PH du sang maternel (495). Il n'est donc pas étonnant que la morbidité et la mortalité maternelles soient notablement accrues. Dans la littérature que nous avons consultée (176 - 286 - 287 - 320 - 414 à 437 - 447 - 495 - discussion de 433) nous avons noté 26 cas mortels, sur un total de 94 sicklanémiques ayant eu dans la majorité des cas une ou deux grossesses, soit un taux de mortalité de 27,6 %, intermédiaire à ceux de Fouché et Switzer (431) et d'Anderson et Busby (430), respectivement 31 % et 21 %. Les causes de décès les plus fréquentes étaient les lésions vasculaires cérébrales, génératrices de morts subites (176 - 418 - 428 - 432 - 435 - 447) et la défaillance cardiaque (426 - 431). Selon Edington (435), deux facteurs sont responsables, d'une part l'hémoconcentration des derniers mois de la grossesse et, d'autre part, la demande d'oxygène de l'enfant. Considérant les multiples incidents qui émaillent la vie obstétricale de ces malades, Beacham et Beacham (433) demandent qu'elles soient suivies avec une attention particulière durant la période prénatale. Il existe cependant des cas paradoxaux, tel celui d'une malade de 41 ans ayant eu 7 enfants sans incidents (287) ; Cornbleet a

observé la guérison d'un ulcère de jambe durant une grossesse complètement normale (437), avec récidive de l'ulcère après l'accouchement.

L'action de la maladie sur la grossesse est parfaitement illustrée par le rapport de BEACHAM et BEACHAM (433) concernant 24 sicklanémiques ayant eu 37 grossesses ; les complications obstétricales les plus fréquentes étaient : infection du tractus urinaire dans 46 % des cas, toxémie gravidique dans 22 %, infections respiratoires dans 19 % et septicémie du post-partum dans 19 % des cas également. La perte infantile est importante ; sur un total de 146 gestations, dont 96 glanées dans la littérature, BEACHAM et BEACHAM ont noté 15 % d'avortements, 7 % de mort-nés, 8 % de morts néonatales et 4 % de morts *in utero* ; le pourcentage des nouveau-nés vivants était de 64 %. Le travail est souvent prolongé, en particulier dans son deuxième stade (430 - 431 - 433) ; le recours au forceps est fréquent ; la pelvimétrie radiologique a permis de mettre en évidence une architecture pelvienne de type anthropoïde (430) ; BEACHAM et BEACHAM l'ont observée dans 6 cas sur 13 examinés à ce point de vue.

La sicklémie n'exerce aucune influence sur la conception et l'accouchement, et réciproquement (433 - 438).

II. — SYNDROMES SICKLÉMIQUES

Biochimie et génétique nous ont permis d'individualiser quatre types ; la clinique leur confère également certains caractères particuliers.

FORMES ANÉMIQUES

Sicklanémie, type Herrick.

Nous l'avons prise comme type de description. C'est la forme anémique de beaucoup la plus fréquente, la plus riche aussi au point de vue symptomatologique. Son pronostic est sombre.

Sicklanémie, type Silvestroni-Bianco (276 à 284).

Au point de vue clinique, elle se distingue de la précédente par la présence d'une splénomégalie chez l'adulte et surtout par son évolution générale moins sévère permettant une survie plus importante ; cette évolution la rapproche plutôt de la thalassemia minor (ou maladie de RIETTI - GREPPI - MICHELI). Elle s'en différencie cependant par la présence de crises ostéoarticulaires et abdominales, d'ulcères de jambe et par la fréquence des infections intercurrentes souvent fatales.

Au point de vue hématologique, le caractère essentiel est la coexistence des anomalies sicklémique et thalassémique (microcythémique suivant la terminologie de SILVESTRONI et BIANCO). En conséquence l'anémie est hypochrome et microcytaire ; la poïkilocytose est plus marquée ; l'anémie type HERRICK, au contraire, est normochrome et à tendance macrocytaire. Les autres caractères sont communs, en particulier l'augmentation de la résistance globulaire et la falciformation complète des hématies en préparations humides scellées.

Cette forme rend compte d'une grande partie des cas de sicklanémie de race blanche (91), bien que de véritables maladies de HERRICK puissent frapper cette dernière ; SILVESTRONI et BIANCO ont rapporté simultanément des cas de l'une et l'autre forme, qu'ils ont pu aisément distinguer (278 - 283).

Sicklanémie, type Itano-Neel-Kaplan-Zuelzer (55 - 56).

Ses caractères cliniques sont une évolution remarquablement bénigne, la modération de l'anémie et l'augmentation de volume progressive de la rate. Si dans l'enfance des crises sont présentes, elles s'atténuent considérablement par la suite, tant en sévérité qu'en fréquence, au point que les malades demeurent complètement asymptomatiques durant de longues années, la splénomégalie mise à part ; le développement somatique est normal.

Hématologiquement cette forme se caractérise par le nombre très élevé des targets-cells, qui atteint 45 à 75 % des hématies et par la rareté des réticulocytes et des normoblastes circulants. La résistance globulaire aux solutions hypotoniques est augmentée ; la résistance mécanique est diminuée ; les signes d'hémolyse sont très légers.

Une telle forme rend compte de la majorité des cas de sicklanémie bénins décrits chez des gens âgés, et, selon Neel (91), peut avoir contribué au concept de formes pathologiques non anémiques, formulé antérieurement à la connaissance de l'hémoglobine III.

Forme non-anémique - sicklémie

L'énoncé préalable d'une vérité première, souvent trop oubliée, est nécessaire. Un individu porteur de drépanocytes ne passe jamais de la forme anémique à la forme non-anémique et la réciproque est aussi absolue. Le concept du passage d'une forme à l'autre remonte à Sydenstricker (9) qui se base sur l'étude d'Emmel (15) et sur ses propres observations. La confusion est venue de l'existence de la phase latente de la forme anémique ; or *il n'y a que latence clinique*, les caractères hématologiques et les signes d'hémolyse demeurent, bien qu'ils puissent être atténués, atténuation qui est cependant loin d'être constante. La séparation nette des formes sicklémique et sicklanémique, soulignée d'abord par Diggs, Ahmann et Bibb (103), puis par Sherman (26), est définitivement établie par la génétique, la biochimie et l'étude du temps de survie des hématies transfusées (515 - 516). Il n'est cependant pas exclu qu'une anémie, *étiologiquement différente*, puisse se greffer sur une sicklémie.

En dehors de ces cas, surtout fréquents en Afrique, les sujets sicklémiques sont normaux au point de vue hématologique ; la résistance globulaire est un peu augmentée, mais une légère augmentation s'observe également chez le noir normal, par rapport au blanc normal (332 - 336) ; la numération des hématies et le taux d'hémoglobine sont normaux, ainsi que le soulignent la plupart des auteurs africains ; les

signes d'hémolyse font défaut ; la moelle osseuse est normale (204) ; le test de SHERMAN ne met en évidence que moins de 1 % d'hématies falciformes circulantes, dans le sang veineux (26). L'étude hématologique de nos 40 sicklémiques nous a permis de confirmer toutes ces observations.

Ainsi les deux formes sicklémie et sicklanémie se différencient nettement par l'absence de l'hémolyse et de ses conséquences dans le premier cas. Il nous reste à considérer la question des accidents viscéraux liés au blocage vasculaire par des drépanocytes, chez des sujets sicklémiques. Selon BAUER (439), pour lequel l'anémie est un phénomène secondaire, de tels accidents sont possibles. A l'appui de sa thèse, il a rapporté en 1943 avec FISHER (440) 3 cas pseudo-chirurgicaux non anémiques. WINTROBE (288), au contraire, considère que le S.C.T. est et reste parfaitement asymptomatique ; son opinion rejoint celle de DIGGS, AHMANN et BIBB (103). A l'heure actuelle le problème n'est pas encore résolu ; il ne pourra l'être que lorsque les critères de différenciation entre S.C.A. et S.C.T. (cf. diagnostic) seront appliqués au cas douteux ; en effet dans certains cas de S.C.A. l'anémie est si légère qu'elle passe pratiquement inaperçue ; on n'est pourtant pas autorisé à considérer de tels cas comme de simples S.C.T.

Certains auteurs ont néanmoins observé des *accidents chez des sicklémiques* :

— Passant en revue 2.008 nécropsies de noirs, PRATT-THOMAS et SWITZER (443) ont noté 23 cas de S.C.A. et 92 cas de S.C.T. présentant des infarctus d'importance variable.

— BEET (177) a signalé des abcès spléniques chez deux sujets sicklémiques et a relié ces abcès à l'infection bactérienne d'infarctus spléniques.

— SINGER et ROBIN (457) ont observé une thrombose cérébrale chez une fillette non anémique.

— THOMPSON, WAGNER et Mc LEOD (441) ont rapporté un cas d'encéphalite hémorragique aiguë diffuse, avec à l'autopsie des thromboses et des hémorragies cérébrales et une encéphalomalacie secondaire.

— Abel et Brown (442) ont publié le cas d'un malade ayant présenté une importante hématurie simulant celle d'un néoplasme rénal ; le rein enlevé montrait des artérioles et des capillaires dilatés et bourrés d'hématies falciformes.

— D'autres cas d'hémorragies rénales unilatérales chez des sicklémiques ont fait l'objet de rapports ; Goodwin, Alston et Semans (445) en ont observé 4 cas et retrouvé 3 autres dans les archives du John Hopkins Hospital ; un malade de Ryan et Fuller (447) présenta durant deux mois une hématurie sans douleur ; enfin Creecy, Varano et Hurdle (448) ont rapporté un cas où l'hématurie était l'unique manifestation de la maladie, alors que dans un autre cas elle était associée aux manifestations habituelles.

— Sullivan (444) a observé un cas peu banal ; il s'agissait d'un jeune noir, sans aucun passé pathologique, porteur du S.C.T., qui présenta en deux occasions, au cours d'un survol des montagnes Rocheuses, une douleur aiguë au niveau du quadrant supérieur gauche de l'abdomen ; l'examen révéla une grosse rate douloureuse et des troubles électrocardiographiques qui disparurent quelques jours après ; selon l'auteur ce malade fit une crise de falciformation, engendrée par l'anoxémie en haute altitude, et génératrice d'un infarctus splénique et de microthromboses transitoires du myocarde.

— Les 3 cas de Green et Conley (446) considérés comme des cas non anémiques, sont en réalité des formes mineures de S.C.A. et l'un d'eux semble correspondre au syndrome d'Itano - Neel - Kaplan - Zuelzer (56 - 91).

La sicklémie a également été étudiée au point de vue de *rapports possibles avec certaines manifestations pathologiques* : ulcères de jambes, infections respiratoires et tuberculose.

— Les ulcères de jambe ne sont pas plus fréquents chez les noirs sicklémiques que chez les noirs normaux (103 - 170 - 186) ; Abbott (183) a souligné la possibilité d'une corrélation, sans en fournir cependant aucune preuve.

— Killingsworth et Wallace (104) ont observé que les sujets sicklémiques présentaient des infections fréquentes

du tractus respiratoire supérieur ; l'étude de 60 cas de S.C.T. leur révéla de telles infections dans 70 % des cas ; en outre 50 % de ces sujets avaient eu des maladies infantiles particulièrement graves. Evans (164) a fait une remarque analogue : chez 302 soldats bien portants le taux du S.C.T. était de 15,5 % et chez 259 soldats malades de 25 % ; un groupe de 46 soldats présentant diverses affections des voies respiratoires avait un taux de S.C.T. de 28,3 %. On a essayé, sans succès, d'établir un rapport entre l'ictère de la pneumonie du noir et la sicklémie (170).

— Dolgopol et Stitt (409) n'avaient pu établir aucune corrélation entre la sicklémie et la tuberculose. Herrera-Cabral (412), ayant observé chez 4 sicklémiques des formes de tuberculose pulmonaire particulièrement évolutives et rebelles à tout traitement, suggérèrent que le S.C.T. est, plus que les conditions sociales et économiques, responsable du caractère aigu de la tuberculose du noir. Plus récemment Weiss et Stecher (449) ont étudié deux lots de sujets noirs tuberculeux et non tuberculeux ; chez 150 tuberculeux, le taux du S.C.T. était de 12,6 %, alors que chez 150 non tuberculeux il n'était que de 5,3 % ; 14 des 19 tuberculeux sicklémiques, soit 74 %, présentaient une tuberculose de type exsudatif, tandis que la fréquence de ce type chez les noirs tuberculeux non sicklémiques était de 38 % ; l'incidence du S.C.T. chez les noirs atteints de tuberculose exsudative était de 22 % ; ainsi la tuberculose exsudative atteint deux fois plus fréquemment les noirs sicklémiques que les noirs normaux et, en présence d'un noir présentant une tuberculose exsudative, on a 22 chances sur 100 de le trouver porteur du S.C.T. ; l'un des malades subit une pneumectomie : tous les vaisseaux des lésions tuberculeuses étaient encombrés d'hématies falciformes. Il est probable que la falciformation des hématies, favorisée par l'abaissement de la tension en O^2 et du PH au niveau des lésions inflammatoires, favorise à son tour le développement de ces lésions en diminuant l'apport sanguin aux tissus malades, qui deviennent ainsi moins résistants. La sicklémie jouerait un rôle important dans la réponse de certains noirs à l'infection tuberculeuse (449).

— A l'hôpital Michel-Lévy de Marseille, nous avons testé systématiquement les noirs des services de médecine générale et du service de neuro-psychiatrie (Médecin-Lieutenant-Colonel GALLAIS), 40 sicklémiques ont été ainsi dépistés, dont 34 en neuro-psychiatrie et 6 en médecine générale. Cette importante différence, qui s'explique mal par une simple coïncidence, suggère la possibilité d'une corrélation entre le S.C.T. et les manifestations neuro-psychiatriques du noir. L'étude de ces cas fera l'objet d'un rapport ultérieur. Plusieurs d'entre eux présentaient des aires d'atrophie cérébrale et avaient des électroencéphalogrammes anormaux. La radiographie révéla dans un cas des images de nécrose aseptique de la hanche.

Au terme de cette revue de la pathologie du S.C.T., il est permis de dire que la sicklémie joue un rôle important en pathologie pulmonaire et peut-être en pathologie neuro-psychiatrique. Il semble que dans de rares cas elle puisse être responsable d'accidents viscéraux liés à une occlusion vasculaire ; toutefois l'existence de ces cas ne peut être admise avec certitude, car les critères de différenciation entre S.C.T. et S.C.A. ne leur ont pas encore été appliqués. Soulignons également que la sicklémie n'est pas un facteur de mortalité (cf. influence de l'âge).

DIAGNOSTIC

Notre intention n'est pas d'envisager les divers diagnostics différentiels auxquels se prêtent les syndromes sicklémiques. Le caractère protéiforme de la maladie l'a faite qualifier de « great masquerader » et de « little imitator ». Les syndromes chirurgicaux, cardio-vasculaires, radiologiques, neurologiques ou urogénitaux, qu'elle engendre, permettent de discuter une infinité de diagnostics, discussion qui nous entraînerait trop loin.

En fait le diagnostic est facile ; il suffit de penser à pratiquer un test de falciformation. Comme le disent si justement MACHT et ROMAN : « Often to think of S.C.A. is to diagnose it » (362). Aussi, nombreux sont les auteurs qui réclament la pratique systématique des tests de falciformation chez le noir malade ; cet examen « a bien plus de valeur que tant d'autres examens de laboratoire beaucoup plus longs et plus compliqués » (BAUER).

Nous envisagerons successivement les techniques de mise en évidence de la dystrophie falciforme, le diagnostic différentiel des drépanocytes et la différenciation entre S.C.A. et S.C.T.

TECHNIQUES DE FALCIFORMATION

1. — MÉTHODES DIRECTES

Elles utilisent soit du sang capillaire obtenu par piqûre digitale, soit du sang veineux obtenu par ponction au pli du coude. Dans le premier cas la goutte de sang est examinée entre lame et lamelle ; dans le second, le sang recueilli est

placé dans un tube à hémolyse et traité de telle sorte que l'on obtient des hématies falciformes permanentes permettant de pratiquer des étalements colorables.

A. — Préparations humides entre lame et lamelle

1. — *Techniques lentes.*

Technique d'Emmel Standard.

Placer une goutte de sang sur une lame propre. Recouvrir d'une lamelle. Laisser le sang s'étaler ou favoriser l'étalement par une légère pression. Luter les bords de la lamelle à la paraffine ou à la vaseline. Laisser la préparation à la température du laboratoire, ou mieux la placer dans un incubateur à 37°. Procéder à plusieurs lectures, à intervalles plus ou moins longs, jusqu'à la soixante-douzième heure. Faire plusieurs préparations pour chaque individu (3 à 5). Eviter le plus possible d'inclure de l'air dans la préparation. Dans ce but la plupart des auteurs placent une seconde goutte de sang sur la lamelle et mettent les 2 gouttes en contact.

Modification de Scriver et Vaugh (450).

Le sang est prélevé après avoir laissé en place un lien constricteur à la racine du doigt à piquer, durant 5 à 10 minutes. La stase ainsi créée favorise la falciformation ; d'où, procéder à un montage rapide de la préparation pour ne pas annuler cet effet. Théoriquement quelques heures suffisent pour obtenir un résultat ; en réalité l'accélération de la falciformation est fonction de la célérité du préparateur et il est impossible d'éviter l'exposition à l'air.

Modification de Hansen - Pruss (452).

Cette technique utilise des lames préparées par étalement d'une solution alcoolique d'un colorant vital (vert-janus, bleu de crésyl, bleu de méthylène) ; l'alcool s'évaporant

laisse une couche desséchée de colorant ; le reste ne change pas. La falciformation est légèrement accélérée. Neel (88) donne son crédit à une technique associant Scriver et Vaugh et Hansen-Pruss.

Modification de Murphy et Shapiro (27).

Etaler sur une lame une fine couche de vaseline, presque imperceptible. Placer une goutte de sang sur une lamelle et appliquer cette dernière sur la lame en exerçant une pression uniforme assez accentuée. Il est inutile de luter. Trincao obtient d'excellents résultats par cette technique (201).

2. — *Techniques rapides.*

Les modifications précédentes, destinées à accélérer le processus, n'ont en fait qu'une assez légère action. Beaucoup plus rapides sont les techniques qui utilisent, pour abaisser la tension en oxygène de la préparation, des moyens plus puissants, bactéries, agents réducteurs et CO^2. Il est en général inutile de luter les bords de la lamelle.

Bactéries.

Ces techniques sont basées sur les résultats expérimentaux de Sherman (26) concernant le rôle accélérateur des bactéries. Elles consistent à mélanger une goutte de bouillon de culture à une goutte de sang.

Neuda et Rosen (455) utilisent les germes contenus dans les matières fécales. Délayer un petit fragment dans 5 cc. de sérum physiologique ; filtrer ; placer 0,1 cc. du filtrat dans 5 cc. de bouillon. Laisser incuber 24 heures à 37°. Utiliser la culture obtenue. Résultat en moins de 1 heure.

Robinson (454) utilise des bouillons de culture de 24 heures de plusieurs bactéries : Pseudomonas fluorescens, Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Bacillus subtilis. Résultat en 5 à 15 minutes.

Singer et Robin (457) utilisent des cultures d'Escherichia coli, d'Aerobacter aerogenes, mais donnent la préférence au Bacillus subtilis. Résultat en 5 à 15 minutes. Les auteurs placent la préparation humide à l'étuve à 37°.

Agents réducteurs.

Plusieurs de ces agents ont été utilisés simultanément et indépendamment par divers auteurs. Leur mode d'emploi est presque toujours le suivant : le corps réducteur est placé en solution isotonique à PH légèrement acide ; une goutte de cette solution est mélangée à une goutte de sang sur une lame et le tout est recouvert d'une lamelle. Inutile de luter.

— *Hydrosulfite de sodium* (S^2 O^4 Na^2).

Da Silva (218) utilise une solution à 2 %. Résultats en 15 minutes.

Itano et Pauling (460) utilisent une solution préparée en ajoutant du PO^4Na^2H (0,114 M. aq.) au $S^2O^4Na^2$ (0,114 M. aq.) jusqu'à PH : 6,8. Rapport habituel des 2 produits 3/2. Résultat en 15 à 30 minutes.

Williams et Mackey (459) emploient une solution à à 2,1 %. Résultat en 3 à 15 minutes. Harvier et col. ont utilisé également ce produit (13 - 14).

Métabisulfite de sodium ($S^2O^5Na^2$).

Daland et Castle (458) utilisent une solution à 2 %. Résultat en 15 à 30 minutes. Ces auteurs sont très satisfaits d'une préparation pharmaceutique du nom de « Cevalin » qui associe, en solution saline, de l'acide ascorbique (produit réducteur également), du métabisulfite de sodium et du carbonate de soude. Il suffit de diluer 1 ampoule de 5 cc. du produit dans 25 cc. d'eau pour obtenir le réactif utilisable. Résultat en 1 à 3 heures.

— *Bisulfite de sodium* (SO^3NaH).

Mc Govern (cité par Daland et Castle) utilise une solution à 1 %. Résultat en 5 minutes.

Mickler et Diggs (463) emploient une préparation commerciale associant ce produit à 5 % de β lactose, livrée en

tablettes de 3 g. Dissoudre 1 tablette dans 10 cc. d'eau pour avoir la solution utilisable. Résultat en 15 minutes.

— *Composés sulfhydrylés.*

Thomas et Stetson (456) utilisent soit une solution saturée de SH^2, soit une solution de cystéine à 0,5 mol., soit une solution de B.A.L. (2 - 3 - dimercaptopropanol) à 0,1 mol, en donnant la préférence au premier produit. Résultat en 15 à 30 minutes.

Gaz carbonique.

Hanno et Margolies (461) emploient un courant de CO^2 comme dans la méthode de Tomlinson, mais n'utilisent pas de fixateur et pratiquent une préparation humide scellée avec une goutte de sang prélevée rapidement de l'Erlenmeyer ; ils obtiennent des résultats positifs en 5 minutes.

B. — Préparations permanentes

Les hématies falciformes obtenues par les méthodes précédentes sont réversibles au contact de l'air, en soulevant la lamelle. Les méthodes suivantes permettent d'obtenir des drépanocytes irréversibles.

1. *Technique lente, Beck et Hertz* (451).

Recueillir quelques gouttes de sang, soit par piqûre digitale, soit par ponction veineuse. Les mélanger dans un tube à hémolyse à 0,5 cc., ou davantage suivant la quantité de sang, d'une solution citratée à 3 % (on peut aussi utiliser de l'oxalate ou de l'héparine). Recouvrir le mélange d'une couche d'huile de paraffine assez épaisse. Laisser 24 heures à la température du laboratoire ou mieux à l'étuve à 37 °. Introduire ensuite sous la couche de paraffine, à l'aide d'une pipette, quelques gouttes de sérum physiologique formolé

à 10 %. Mélanger sans introduire des bulles d'air. Attendre quelques minutes pour permettre la fixation. Prélever une goutte et pratiquer soit une préparation entre lame et lamelle, soit un étalement qui peut être coloré.

2. — *Techniques rapides.*

Au gaz carbonique, Tomlinson (453).

Le sang citraté est placé dans un Erlenmeyer. Faire arriver un courant de CO^2 pendant 5 minutes en pratiquant une rotation douce du flacon. Prélever le sang et le placer dans du sérum physiologique formolé, sous une couche d'huile de paraffine. Le reste comme précédemment. Résultat en 30 minutes.

Divers autres gaz, qui ont d'ailleurs été utilisés expérimentalement, peuvent remplacer le CO^2 : éthylène, N^2, NO^2.

Avec un agent réducteur.

La technique de Beck et Hertz peut être accélérée en introduisant dans le tube à essai l'une des solutions réductrices précédentes, en quantité égale à la quantité de sang, ou légèrement en excès. Fixer avec la solution formolée, 15 à 30 minutes après. Nous avons utilisé la réductone, préparée par l'Institut Pasteur, et obtenu ainsi de beaux étalements colorés. Le même produit peut être employé pour accélérer la technique d'Emmel.

C. — Choix d'une technique

Les promoteurs des méthodes rapides n'ont pas manqué d'insister sur les inconvénients des méthodes antérieures : lenteur de la falciformation qui oblige à attendre un résultat durant de nombreuses heures et surtout échec à révéler le phénomène dans certains cas, rares cependant.

Les techniques accélérées sont pourtant loin d'échapper aux critiques. Les méthodes bactériologiques obligent à l'entretien d'une culture qui, vieillissant, doit être fréquemment repiquée ; il faut aussi s'assurer avant l'emploi que la culture est active et renferme des germes vivants. Les agents réducteurs sont instables et doivent être gardés à l'abri de l'air ; il est nécessaire d'avoir des solutions fraîches. Le test au CO^2 de HANNO et MARGOLIES évite ces inconvénients tout en restant rapide ; il ne demande qu'une bouteille de CO^2 du commerce ; mais le transfert du sang sur les lames ne peut éviter une réoxygénation dont le degré est fonction de la célérité du manipulateur.

Les techniques rapides ont en bloc un inconvénient qui est au contraire l'avantage majeur des techniques lentes ; elles ne permettent pas la différenciation entre S.C.T. et S.C.A., car la falciformation est du type granulaire de SHERMAN (457 - 460) ; plus une méthode est rapide, moins elle est intéressante pour le diagnostic différentiel (209) Peut-être la méthode au « Cevalin » de DALAND et CASTLE, n'a-t-elle pas ces inconvénients, car elle est la moins rapide, (1 à 3 heures) ; ce produit conserve en outre ses propriétés réductrices durant quelques jours.

Le choix d'une technique doit être envisagé suivant deux points de vue. Au cours d'une enquête ethnologique, la rapidité importe peu ; la méthode de SCRIVER et VAUGH correctement appliquée paraît être la plus pratique et la plus sûre des techniques lentes (462) ; en milieu tropical c'est elle qui apporte le moins d'inconvénients. A l'hôpital il est nécessaire d'utiliser une technique rapide, car la maladie peut simuler plusieurs urgences médicales ou chirurgicales et un diagnostic correct, rapidement porté, permet d'éviter des gestes thérapeutiques inutiles ; la méthode de HANNO et MARGOLIES semble la plus pratique, bien que l'on ait le choix ; un test de SCRIVER et VAUGH simultané permettra de différencier le S.C.T. de la S.C.A.

Quant aux méthodes permettant d'obtenir des drépanocytes fixés, elles ont surtout un emploi expérimental, par exemple étude au microscope électronique (32).

II. — Méthode indirecte. - Vitesse de sédimentation

En 1939 Diggs et Bibb (25) remarquent qu'en dépit d'une anémie grave, certains cas de sicklanémie présentent une V.S. normale. La même année, Bunting (464) fait une remarque identique et observe que chez un même malade les hématies falciformes (falciformation obtenue par du CO^2) ne forment pas de rouleaux et ne sédimentent pas d'une manière appréciable, alors que les hématies non falciformes (falciformation empêchée par l'O^2) forment des rouleaux et sédimentent. En 1944 Winsor et Burch reprennent cette étude et mettent au point une technique de diagnostic basée sur ces différences de V.S., technique qu'ils nomment « Diagnostic parameter » (465 - 466 - 467). Deux méthodes sont utilisables.

Méthode utilisant le CO^2. - Diagnostic parameter Δ 1.

Prélever 5 à 10 cc. de sang au pli du coude et en recueillir une partie dans un Erlenmeyer contenant quelques cristaux d'oxalate ou de citrate de K. Introduire un courant de CO^2 en agitant le flacon à intervalles de 2 minutes pendant 15 minutes, ou jusqu'à ce que le sang devienne noir. L'autre partie est traitée de la même manière dans un Erlenmeyer ouvert et aéré, pendant 15 minutes ou jusqu'à ce que le sang devienne rouge vif.

Déterminer par la méthode de Wintrobe la V.S. de chacun des échantillons. Une différence supérieure à 27 mm. au bout d'une heure indique une S.C.A.

Méthode utilisant la stase veineuse provoquée. - Diagnostic parameter Δ 2.

Appliquer au bras un brassard de tensiomètre à une pression moyenne, pendant 6 minutes. Prélever comme précédemment 10 cc. de sang. Déterminer immédiatement la V.S. sur une partie de ce sang. Soumettre à l'aération l'autre partie et déterminer sa V.S.

Le diagnostic est positif lorsque la différence est égale ou supérieure à 20 mm. au bout d'une heure.

En utilisant la méthode de WESTERGREEN pour déterminer la V.S., HARVIER et col. (13 - 14) obtiennent avec leur malade un résultat en accord avec ceux de WINSOR et BURCH. Pour éviter l'oxygénation, il est préférable de vider la seringue sous une couche d'huile de paraffine.

Les résultats de WINSOR et BURCH (467) sont les suivants :

Δ 1 *parameter*, 437 témoins : différence moyenne : 5,5 mm.
limites : 0 et 24 mm.

73 sicklanémiques : différence moyenne : 53,5 mm.
limites : 29 et 77 mm.

Δ 2 *parameter*, 175 témoins : différence moyenne : 5,3 mm.
limites : 1 et 18 mm.

34 sicklanémiques : différence moyenne : 41,4 mm.
limites : 29 et 65 mm.

La méthode de WINSOR et BURCH a été utilisée en clinique par HENDERSON (287) et SCOTT et col. (72) qui la jugent de grande valeur. Pour SCOTT elle permet même de différencier nettement S.C.A. et S.C.T.

Tel n'est pas l'avis de PERR (468) dont l'étude de 250 malades, avec 307 tests au CO^2 pratiqués, donne les résultats suivants :

Dix ont une différence de 27 mm. ou plus par heure (1 cas de S.C.A., 7 cas de S.C.T., l'un d'eux étant douteux, et 2 cas normaux) ; 7 autres individus présentent le S.C.T. et ont un Δ 1 au-dessous de 27 mm. Ainsi non seulement des sujets normaux peuvent avoir un test positif, mais encore 50 % des sujets sicklémiques non anémiques sont positifs. D'après WINSOR et BURCH (467) un sujet normal aurait 4 chances sur plus de 10.000 d'avoir une différence supérieure à 27 mm. Il semble que ce test ait une valeur de confirmation, mais il ne peut prétendre à différencier rigoureusement sicklémie et sicklanémie.

Une variante de la méthode de WINSOR et BURCH est suggérée par THOMAS et STETSON (456) qui ajoutent au

deuxième échantillon une solution saturée de SH^2 ou de B.A.L. à 0,1 mol. pour provoquer la falciformation des hématies et retarder la vitesse de sédimentation. Les autres agents réducteurs peuvent *a priori* être également utilisables.

Dans l'anémie de Cooley, Marmont et Bianchi observent également un retard de la vitesse de sédimentation, qu'ils expliquent par la légèreté anormale des hématies et leur faible tendance à former des rouleaux.

TEST D'AGGLUTINATION DE SCHNEIDER ET LEVIN

Dans une première série d'expériences, Schneider et Levin (518) préparent des lapins en leur injectant des hématies de sujets sicklanémiques. L'antisérum obtenu agglutine les hématies de 19 malades atteints de S.C.A., mais reste sans effet sur celles de 21 sujets présentant le S.C.T. et de 124 sujets normaux.

Dans une seconde série, ces mêmes auteurs préparent des lapins avec des hématies de sujets sicklémiques. L'antisérum obtenu agglutine les hématies de 15 malades atteints de S.C.A. ; les hématies de 17 cas de S.C.T. ne sont pas agglutinées dans 10 cas et l'agglutination est douteuse, tantôt positive, tantôt négative dans les 7 cas restants ; les hématies de 82 sujets normaux ne sont pas agglutinées dans 77 cas et l'agglutination est douteuse ou positive dans 5 cas dont 4 présentent une anémie, différente de la S.C.A.

Schneider et Levin concluent que les hématies falciformes possèdent une substance antigénique absente des hématies normales et que cet antigène est probablement localisé à la surface des hématies de S.C.A., et « protégé » dans le cas des hématies de S.C.T. de telle sorte qu'il peut donner naissance à un anticorps, mais ne réagit pas habituellement avec lui.

Selon les auteurs, leurs observations ont une double portée ; d'une part, elles fournissent un moyen de diagnostic

et permettent même de différencier S.C.T. et S.C.A. ; d'autre part, la différence antigènique, qu'elles mettent en évidence, peut expliquer la présence de l'hémolyse dans un cas et non dans l'autre. On ne possède encore aucune donnée concernant la valeur du test de SCHNEIDER et LEVIN en clinique ; l'emploi de l'antisérum obtenu avec des hématies de S.C.T. doit être rejeté, car la possibilité de réactions douteuses n'est pas exclue ; celui de l'antisérum obtenu avec des hématies de S.C.A. paraît avoir un intérêt certain.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES DRÉPANOCYTES

Certains auteurs et non des moindres (272) donnent plus d'importance à l'examen des étalements colorés qu'à celui des préparations humides. Une telle pratique est génératrice d'erreurs grossières, des elliptocytes, des corpuscules en demi-lune, des fragments hématiques et des érythrocytes pseudo-falciformes pouvant être pris pour des drépanocytes. (Pour les caractères morphologiques de ces derniers, cf. *supra*.)

1. — ELLIPTOCYTES

L'elliptocytose, décrite par DRESBACH, a été confondue au moins deux fois (225 - 226) avec la drépanocytose. Les elliptocytes sont « des hématies franchement allongées, avec des bouts arrondis et des parois latérales peu bombées ; (538) ; la forme extrême est le bactériocyte. Une telle déformation n'est pas engendrée par l'anoxie et si dans les préparations humides le pourcentage des formes allongées peut augmenter après quelques heures (536 - 538), les bords des elliptocytes ne sont jamais frangés comme ceux des drépanocytes et il n'y a jamais émission de filaments.

L'association elliptocytose-drépanocytose existe. Dans ce cas, selon FADEM (94), les elliptocytes ne falciforment pas. VANDEPITTE et col. sont d'un avis contraire, l'étude de trois cas leur ayant montré la falciformation de toutes les hématies (com. pers.).

2. — Corpuscules en demi-lune

Décrits par Sergent et Sergent (2), signalés par Castelli (470), ils sont surtout fréquents dans le sang des paludéens, mais peuvent être rencontrés dans diverses anémies. Ils ont été pris pour des drépanocytes en une occasion au moins (224). Grands éléments pâles, arqués ou allongés, ils correspondent à des stromas délavés d'érythrocytes particulièrement fragiles, qui ont perdu leur hémoglobine à la suite d'atteintes mécaniques (546). Ils répondent négativement à la réaction de Lepehne car l'hémoglobine est absente. Les drépanocytes, plus petits, donnent une réaction de Lepehne positive (546).

3. — Microschizocytes

Particuliers aux syndromes méditerranéens, principalement à la forme majeure, l'anémie de Cooley, ils sont engendrés par la fragmentation des platycytes hypochromes (Cazal - 471), soit fragmentation radiaire donnant des « schizocytes en raquette », soit fragmentation du rebord donnant des « schizocytes allongés ou en arcs de cercle ». Leur nombre augmente dans les préparations humides entre lame et lamelle. Bien que plus petits que les drépanocytes, ils peuvent être confondus avec eux, d'autant plus que ces derniers présentent également des phénomènes de fragmentation (17 - 23). En faveur du drépanocyte l'aspect « hérissé » des bords, les extrémités pointues émettant des filaments et surtout la réversibilité du phénomène après exposition à l'air.

Il ne semble pas douteux que de nombreux cas, étudiés en Grèce par Caminopetros (272), étaient atteints de véritables syndromes thalassémiques, diagnostiqués sicklémiques après la découverte de microschizocytes, d'où la conclusion de l'auteur faisant de la falciformation un caractère constant de la thalassémie, avec existence de phases négatives.

4. — Falciformation par des facteurs extracorpusculaires

Lorsqu'une goutte de sang est mélangée avec une goutte d'une « pseudo-solution » épaisse de gélatine, les hématies examinées au microscope, *prennent toutes immédiatement* la forme de faux (Isaacs - 469). Le phénomène se produit avec n'importe quel sang : sujets blancs ou noirs, sicklémiques ou non, chats, chiens, poulets, grenouilles. Cette falciformation extrinsèque est différente de la falciformation intrinsèque pathologique : l'oxygène ne renverse pas le phénomène ; la dilution de la préparation l'empêche ou le renverse. Lorsque la suspension est moins épaisse que celle qui permet d'obtenir la falciformation, sans être cependant trop diluée, les hématies prennent des formes « en crayons ou en bâtonnets » (469).

Les formes observées dans ces préparations sont tout à fait comparables à celles que l'on trouve à la limite des étalements de sang sur lame, quelle que soit la provenance de ce sang. Ces dernières se produisent lorsque la dessication est assez lente pour permettre, en un certain moment, une consistance visqueuse à la limite de l'étalement. Leur nombre varie avec l'humidité et la vitesse de dessication (469).

Il n'est pas douteux également que Caminopetros ait pris ces hématies falciformes pour de véritables drépanocytes, car il attache une particulière importance à l'examen de l'extrémité de l'étalement et souligne la découverte constante de ces formes, en contraste avec l'absence de falciformation en préparation humide.

Comme nous l'avons déjà dit, il est difficile, dans ces conditions, d'accorder quelque crédit aux résultats de l'auteur : incidence du S.C.T. de 49 % chez les Athéniens (272), alors que Choremis trouve 2 % (273).

DIFFÉRENCIATION ENTRE SICKLÉMIE ET SICKLANÉMIE

La sicklanémie étant de fâcheux pronostic, il est nécessaire de savoir la différencier d'une association sicklémie-anémie d'étiologie différente. Cette question se pose surtout en Afrique, où diverses anémies peuvent solliciter le noir, et elle n'a pas manqué d'attirer l'attention des médecins coloniaux (165 - 181 - 191 - 209 - 472 - 473). Une excellente illustration est apportée par FOY, KONDI et HARGREAVES (473) : chez trois individus une anémie est associée à la falciformation des hématies ; dans le premier cas il s'agit d'une véritable sicklanémie, dans le second d'une anémie hypochrome microcytaire secondaire à une ankylostomose et traitée avec succès par le fer et le déparasitage, dans le troisième d'une anémie normochrome mégaloblastique répondant favorablement au traitement par la vitamine B12. Une autre association a été également signalée : anémie due à une leucémie myéloïde chronique atteignant un sujet sicklémique (72). Réciproquement la découverte d'une autre étiologie possible (parasites, malnutrition), chez un sujet sicklémique présentant une anémie, ne permet pas *a priori* de conclure à l absence d une sicklanémie vraie.

La différenciation entre les deux formes est possible à la fois par des moyens expérimentaux et par des moyens pratiques.

1. — MOYENS EXPÉRIMENTAUX

Hémoglobine S. — Moins de 50 % dans le S.C.T., 80 à 95 % dans la S.C.A. (38 - 39 - 44 - 48). Possibilité d'association avec les hémoglobines F et III, chez les sicklanémiques.

Hémoglobine alcali-résistante. — Uniquement dans la S.C.A. (50 - 51 - 275). Sa recherche peut assez facilement passer dans le domaine pratique.

Turnover time du phosphore in vitro. — Deux fois plus long dans la S.C.A. (61).

Tension de O^2 nécessaire à la falciformation. — Nettement plus basse dans le S.C.T. A 50 mm. Hg, toutes les hématies de S.C.A. falciforment, aucune des hématies de S.C.T. ne subit le phénomène (26).

Temps de survie des hématies transfusées. — Normal dans le S.C.T. Très raccourci dans la S.C.A. (513 à 517).

2. — Moyens pratiques

Antécédents héréditaires. — Les deux parents d'un sicklanémique doivent obligatoirement présenter la falciformation ; dans certains cas l'un d'eux peut toutefois posséder le gène thalassémique ou le gène de l'hémoglobine III.

Clinique. — Dans la S.C.A. l'anémie est hémolytique, érythroblastique, normochrome et à tendance macrocytaire. Il paraît rare qu'une anémie de ce type, due à une autre étiologie, puisse s'associer au S.C.T.

Préparation humide. — Dans la S.C.A., falciformation en général rapide donnant des drépanocytes filamenteux « exhubérants ». Dans le S.C.T., falciformation en général lente donnant des formes courtes non expansives.

Etalement coloré. — Présence d'hématies falciformes irréversibles dans la S.C.A. uniquement (éviter d'examiner l'extrémité de l'étalement où se trouvent les formes décrites par Isaacs) ; ce signe n'est cependant pas constant.

Test de Sherman. — Fort pourcentage d'hématies falciformes circulantes (30 à 60 %) dans la S.C.A. ; signe inconstant également. Moins de 1 % dans le S.C.T.

Moelle osseuse. — Normale dans le S.C.T. Hypernormoblastique dans la S.C.A., avec présence de filaments hématiques mycéliens dans les préparations humides de moelle.

Résistance globulaire. — Faiblement augmentée dans le S.C.T. ; davantage dans la S.C.A., avec courbe d'hémolyse

à plusieurs sommets lorsque l'on utilise la méthode photocolorimétrique (209).

Diagnostic parameter. — Constamment positif dans la S.C.A. Positif dans 50 % des cas de S.C.T. Sa négativité permet d'exclure la S.C.A.

Test de Schneider et Levin. — L'antisérum n'agglutine que les hématies de S.C.A. ; possibilité de réactions douteuse dans le S.C.T. si l'on emploie un antisérum obtenu avec des hématies de S.C.T.

Epreuve thérapeutique. — Echec des médications antianémiques dans la S.C.A. ; succès au contraire en cas d'anémie étiologiquement différente associée au S.C.T., à condition d'instituer un traitement approprié.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les premiers protocoles d'autopsie sont dus à SYDENSTRICKER et ses collaborateurs (8 - 9). Par la suite de très nombreux auteurs ont confirmé et complété ces premiers travaux.

Nous envisagerons successivement les caractères généraux des lésions, leur étude analytique et le cas particulier des embolies graisseuses.

CARACTÈRES GÉNÉRAUX

Deux groupes de faits anatomo-pathologiques s'associent :

Les uns liés à l'hémolyse et à l'hyperactivité des organes hématopoiétiques :

— Hyperplasie de la moelle osseuse.

— Hématopoièse extra-médullaire dans le foie, la rate et les ganglions.

— Hémosidérose intra et extra-cellulaire des viscères.

— Hyperactivité du système réticulo-endothélial.

Les autres liés à la falciformation des hématies génératrice d'occlusions vasculaires :

— Congestion et dilatation des vaisseaux.

— Epaississement des parois vasculaires.

— Thromboses et infarctus.

— Plages hémorragiques.

— Fibrose cicatricielle secondaire.

Le tableau est au complet dans les formes anémiques. Seuls les phénomènes vasculaires peuvent être observés

dans les rares cas pathologiques non anémiques et ils restent alors limités à l'organe atteint.

ÉTUDE ANALYTIQUE

RATE (16 - 474 - 475 - 476 - 477 - 480 - 482 - 483 - 484 - 487 - 488 - 491).

Véritable organe cible, la rate subit les modifications les plus remarquables au cours de la maladie. Hypertrophiée dans l'enfance, elle subit une involution plus ou moins rapide qui la conduit à une atrophie parfois extrême. Toutefois le schéma splénomégalie de l'enfant, microsplénie de l'adulte, s'il est généralement vrai, n'a rien d'absolu (480 - 482).

Dans un premier stade la rate est grosse, rouge sombre, molle, lisse. La capsule et les trabécules sont minces. Au microscope les cordons apparaissent congestionnés, bourrés d'hématies falciformes, alors que la plupart des sinus sont comprimés et vides. On observe de petites quantités de granules de pigment brun et noir, soit libres, soit à l'intérieure des phagocytes de la pulpe ou des cellules endothéliales des sinusoïdes. Les corpuscules de MALPIGHI sont petits, à centre germinatif absent ou atrophié ; autour d'eux, la congestion est intense. Les capillaires des corpuscules sont souvent dilatés et ressemblent à de petites varices ou à de petites « flaques » de sang.

Au niveau des artérioles terminales, région fortement congestionnée, se produisent des hémorragies. A mesure que les hémorragies périvasculaires s'organisent, les parois des vaisseaux s'épaississent, des dépôts de pigments et de sels minéraux se forment, les lumières vasculaires se rétrécissent. Dans ces vaisseaux rétrécis, où règne la stase sanguine, des thromboses se produisent aisément, engendrant des infarctus. Multiples, petits, sphériques ou cunéiformes, ces infarctus apparaissent gris sombre au milieu de la pulpe congestionnée qui les entoure. Une fibrose de remplacement s'installe au niveau des aires infarcies ; des

dépôts pigmentaires et calcaires s'y associent et sont parfois très importants (476).

Au cours de ces stades intermédiaires d'organisation, l'aspect de la rate change : elle s'atrophie progressivement ; sa surface apparaît nodulaire, semée de dépressions en rapport avec les zones cicatricielles et d'élévations correspondant à des aires congestionnées et hémorragiques ; elle devient ferme et plus résistante au couteau ; la capsule et les trabécules sont irrégulièrement épaissis. La teinte rouge sombre du premier stade devient plus claire, ardoisée avec des touches localisées de brun et de gris. Le tableau histologique, très complexe, associe simultanément dans des zones voisines : congestion, hémorragie, infarctus et fibrose. Disséminés partout, apparaissent de nombreux nodules bruns jaunâtres, de 1 à 2 mm., durs, irréguliers et fermement incrustés dans les tissus environnants. Ces nodules sidérotiques sont semblables au corps de GANDY-GAMMA que l'on rencontre dans diverses splénomégalies (474 -476) ; leur formation a été particulièrement étudiée par DIGGS (482).

Dans les derniers stades la rate devient un petit organe, dur, nodulaire, gris sombre. A la coupe apparaissent de larges cordons blanchâtres de tissu fibreux, tachetés de jaune et brun. La pulpe résiduelle est répartie en segments isolés au niveau desquels prédominent tantôt la congestion, tantôt la fibrose, tantôt les dépôts pigmentaires. Le microscope révèle une masse de réticulum englobant de petits amas d'hématies falciformes ; c'est tout ce qu'il reste de la pulpe.

Finalement, la rate est réduite à une petite masse ridée enfouie au milieu d'adhérences. La pulpe a disparu, seul subsiste un bloc cicatriciel sillonné par des vaisseaux calcifiés. CORRIGAN et SCHILLER (372) ont pu, en suivant le trajet de l'artère splénique, retrouver une rate de 0 g. 87. Chez un homme de 51 ans, CHING et DIGGS (522) furent incapables de retrouver un reste splénique.

Selon RICH (475), les lésions spléniques s'expliquent par une malformation congénitale des sinus et des capillaires des

corpuscules de MALPIGHI. TOMLINSON (488), par des perfusions artérielles et veineuses de l'organe, n'a pas vérifié cette hypothèse. La falciformation est seule responsable, ses effets étant décuplés à ce niveau par la lenteur particulière de la circulation splénique. PRATT - THOMAS et SWITZER (491) ont rapporté un cas de pseudo-kyste secondaire à un infarctus massif.

FOIE (16 - 98 - 474 - 487 - 522).

Il est assez souvent hypertrophié, congestionné, ferme, rouge brunâtre à la coupe. Macroscopiquement sa structure apparaît moins nettement visible que normalement. Microscopiquement on note surtout l'intense congestion des capillaires distendus par des hématies falciformes, l'hémosidérose parenchymateuse et kupfférienne, et l'hyperactivité des cellules de KUPFFER (487) se traduisant par leur augmentation de volume et l'importance de la phagocytose des hématies falciformes, un seul phagocyte pouvant renfermer 20 à 30 hématies (522). Les cellules hépatiques apparaissent hypertrophiées, comprimées, granuleuses et sont le siège d'une lipoïdose, plus ou moins nette, intéressant le plus fréquemment la partie centrale du lobule. Dans certains cas existe une augmentation du tissu conjonctif périportal avec présence de collections cellulaires localisées ; on peut observer des foyers de cellules rondes disséminés sans systématisation. Rappelons que la lithiase vésiculaire est assez fréquemment une découverte d'autopsie.

REINS (312 - 385 - 439 - 480).

Les lésions habituelles au début sont la congestion et l'engorgement des capillaires glomérulaires et tubulaires par des hématies falciformes et l'hémosidérose du glomérule et surtout de l'épithélium tubulaire. Par la suite la fibrose consécutive aux hémorragies et infarctus, et la sclérose des artérioles conduisent à la dégénérescence du parenchyme rénal. Lorsque les hémorragies et les infarctus sont massifs, ils se traduisent cliniquement par une importante hématurie.

Cœur (311 - 314 - 317 - 321 - 490).

Il est dilaté, mince, flasque. La dilatation porte soit sur l'organe tout entier, soit sur l'un des ventricules, le gauche le plus souvent. Histologiquement les fibres musculaires sont noyées dans un œdème intersticiel et présentent des altérations dégénératives : vacuolisation du sarcoplasme, disparition de la striation, dégénérescence vitreuse zenkérienne des myofibrilles. Les vaisseaux sont bourrés d'hématies falciformes.

Dans certains cas les ramifications coronariennes sont le siège d'endartérite et de microthromboses. Les lésions valvulaires sont absentes, à moins d'une association de la maladie avec un R.A.A. ; sur 53 autopsies, Ohrenstein note une telle association dans 3 cas (321).

Poumons (245 - 312 - 317 - 477 - 480).

La congestion et la dilatation des capillaires par des hématies falciformes prédominent. L'endartérite et la thrombose des artérioles pulmonaires n'est pas rare ; il en est de même d'un certain degré d'œdème parfois visible macroscopiquement. Les infarctus importants semblent peu fréquents. En présence d'une tuberculose associée, la congestion et la stase prédominent au niveau des lésions tuberculeuses dans lesquelles tous les vaisseaux, sans exception, sont encombrés d'hématies falciformes (413).

Centres nerveux (371 - 378 - 383 - 384 - 385 - 393 - 481 - 485).

Les caractères neuropathologiques essentiels sont :

Petites lésions nécrotiques ou nécrobiotiques, à substratum vasculaire, distribuées de manière diffuse, avec prédominance élective au niveau de la zone de transition entre le cortex et la substance blanche sous-corticale. — Hyperhémie et congestion marquées des vaisseaux sanguins. — Hyperplasie des éléments endothéliaux et adventiciels des parois des petits vaisseaux. — Hémosidérose des espaces

intra-adventiciels et des cellules de l'adventice. — Importantes lésions vasculaires non spécifiques : ramollissements, thromboses. — Petites hémorragies et extravasations sanguines. — Lésions focales et diffuses des cellules nerveuses des structures grises corticales et sous-corticales. — Zones focales de démyélinisation au niveau de la moelle épinière, semblables à celles que l'on rencontre dans les dégénérescences combinées subaiguës.

Ulcères de jambe (7 - 9 - 295 - 300).

Le voisinage de l'ulcération présente une hyperplasie conjonctive, une importante hémosidérose et parfois une infiltration de cellules rondes ; les vaisseaux sont congestionnés. Le fond de l'ulcère est constitué d'un tissu de granulation non spécifique, avec de rares cellules géantes.

Autres organes

Les lésions osseuses ont été déjà envisagées dans le syndrome radiologique pour expliquer les diverses images rencontrées ; la moelle osseuse l'a été dans le syndrome hématologique. Les ganglions présentent une banale hyperplasie et une hémosidérose assez importante.

CAS PARTICULIER : EMBOLIES GRAISSEUSES

Plusieurs auteurs ont insisté sur la fréquence des embolies graisseuses diffuses au cours de la S.C.A. (98 - 385 - 492 à 495). Il est difficile d'évaluer l'importance et la fréquence d'un tel phénomène, car sa mise en évidence nécessite des colorations spéciales que la plupart des auteurs n'ont pas utilisées. Dans les 7 cas rapportés, l'embolisme graisseux prédominait au niveau des poumons, des reins et du cerveau.

Wade et Stevenson (493), découvrant chez leur malade une moelle osseuse nécrotique, pensent que la libération des globules graisseux se produit à ce niveau, opinion rejointe par celle de Wyatt et Orrahood (495).

Wertham et col. (385), se basant sur la coloration au bleu de Nil, soulignent qu'il s'agit de lipoïdes et non de graisses neutres et penchent pour une altération du métabolisme lipoïdique des hématies ; les lipoïdes seraient libérés par l'hémolyse. Cette observation est à rapprocher de celle d'Erickson et col. (59) qui ont noté au cours de la S.C.A. une importante augmentation du matériel lipidique érythrocytaire.

Quelle que soit leur cause, la possibilité de ces accidents demeure et, seule, une étude extensive permettra de préciser leur importance.

FIXATEURS ET FALCIFORMATION

Les premiers auteurs se sont demandés si les hématies falciformes, observées dans les coupes de tissus, n'étaient pas dues aux fixateurs utilisés (16). Selon Hahn (22) le formol fixe les hématies falciformes dans leur forme caractéristique, alors que la solution de Zenker les fixe dans leur forme discoïde. Pour Jaffe (474), quelle que soit la méthode de fixation employée, les drépanocytes sont mis en évidence dans les coupes. Sherman (26) a également montré que le formol et le Zenker ne jouent aucun rôle dans la falciformation et que tous les deux fixent les hématies dans leur forme ronde si elles sont oxygénées et dans leur forme drépanocytaire si elles sont désoxygénées. Enfin, Daland et Castle (458) rejoignent cette opinion quant au rôle du formol, mais sont d'avis que le Zenker, non additionné d'acide acétique, transforme les drépanocytes en hématies rondes. La conclusion pratique est que le formol doit être employé de préférence au Zenker.

Le diagnostic rétrospectif de la falciformation peut être également fait en broyant un fragment de tissus dans du sérum physiologique ; l'examen d'une goutte de la suspension, placée entre lame et lamelle, met en évidence les drépanocytes (476-480).

PATHOGÉNIE

La symptomatologie de l'anémie à hématies falciformes groupe des signes qui lui sont propres et des signes qu'elle partage avec les autres syndromes hémolytiques.

Les premiers sont liés à l'obstruction vasculaire ; ce sont les accidents viscéraux, ostéoarticulaires, abdominaux, nerveux, rénaux, pulmonaires et les lésions squelettiques ostéosclérotiques.

Les seconds sont liés à l'hémolyse ; ce sont l'anémie, les lésions squelettiques ostéoporotiques dues à l'hyperplasie médullaire et la lithiase vésiculaire.

L'atteinte cardiaque et les ulcères de jambes procèdent des deux mécanismes associés.

Nous envisagerons successivement la falciformation *in vivo*, la pathogénie de l'obstruction vasculaire et la pathogénie de l'hémolyse.

FALCIFORMATION *IN VIVO*

L'étude de la falciformation *in vitro* nous a montré qu'il s'agissait d'un phénomène réversible et que son apparition dépendait de conditions bien définies. Un certain nombre de faits d'observation et d'expérimentation permettent de dire que le même processus se produit *in vivo* dans les mêmes conditions.

Selon Scriver et Vaugh (450), lorsque des variations dans la pression partielle en oxygène sont produites au niveau d'un membre, soit au moyen d'une stase provoquée par un garrot, qui abaisse l'oxygénation, soit au moyen de

l'immersion du membre dans un bain d'eau chaude ou d'une friction énergique, qui augmentent l'oxygénation, le sang collecté à partir de ce membre présente un pourcentage d'hématies falciformes d'autant plus élevé que l'anoxie du membre était plus importante (sans stase : 15 à 20 % ; après stase : 95 % ; après immersion et friction : 5 % ; pourcentages de la saturation en oxygène correspondants : 33 %, 23 % et 62,5 % respectivement).

Chez les sicklanémiques, le pourcentage des hématies falciformes circulantes, déterminé par le test de SHERMAN, est plus élevé dans le sang veineux que dans le sang artériel ; 30 à 60 % dans le premier et 5 à 20 % dans le second, et dans ce cas, les hématies sont « incomplètement falciformes » (SHERMAN - 26).

L'administration, pendant huit à vingt jours, à quatre sicklanémiques, de fortes concentrations d'oxygène (70 à 80 %), au moyen d'un masque, détermina une nette diminution du pourcentage des hématies falciformes circulantes, à la fois dans le sang veineux et dans le sang artériel. Le taux remonta dès cessation de l'oxygène (REINHARD, MOORE, DUBACH et WADE - 511-512).

Inversement, l'inhalation de 10 % d'oxygène seulement réduisit chez un sicklanémique la saturation en O^2 du sang artériel de 89,3 % à 51,2 % et augmenta consécutivement le pourcentage des hématies falciformes du sang artériel de 19 à 32 (KLINEFELTER - 314).

HENDERSON et THORNELL (496) soumirent à une atmosphère anoxémiante, dans une chambre de décompression, trois sujets normaux, quatre sicklémiques et un sicklanémique. Ces sujets subirent un abaissement de pression correspondant à une altitude de 16.000 pieds, pendant cinq minutes ; seul le sujet atteint de S.C.A. présenta une augmentation du taux de falciformation intravasculaire. L'administration d'oxygène au moyen d'un masque agit en sens inverse.

FINDLAY, BOULTER et Mac GIBBON (497) étudièrent en avion le comportement de trois noirs sicklémiques, à diverses altitudes. Des préparations humides pratiquées à ce moment,

présentèrent par la suite un plus grand nombre d'hématies falciformes que les préparations pratiquées au sol, les examens étant effectués dans les mêmes conditions de temps. Une telle augmentation fut évidente à 5.000 pieds et s'intensifia à des altitudes supérieures. En outre, après dix à quinze minutes de vol à 15.000 pieds, le taux de falciformation intravasculaire augmenta, sans dépasser toutefois 5 %.

Un sujet sicklémique, présentant une intoxication arsenicale, fut traité au B.A.L., corps qui, comme nous l'avons vu, accélère considérablement la vitesse de falciformation *in vitro*. Auparavant, les préparations humides de ce sujet ne présentaient des hématies falciformes qu'après trente-six heures. Les préparations faites une heure après une injection de B.A.L. présentèrent des hématies falciformes après une heure et leur taux fut très important après huit heures. La falciformation intravasculaire fut déterminée indirectement par la mesure de la vitesse de sédimentation : de 50 mm. avant chaque injection de B.A.L., elle passa à 25 mm. après l'injection. Un sujet témoin non sicklémique ne présenta aucune variation (KUHNS - 499).

Ainsi, *in vivo* comme *in vitro*, l'abaissement de la tension partielle en oxygène détermine la falciformation des hématies, aussi bien chez les sicklanémiques que chez les sicklémiques, ces derniers nécessitant cependant un abaissement nettement plus important.

PATHOGÉNIE DES ACCIDENTS VISCÉRAUX

Il est généralement admis que les manifestations protéiformes de la maladie sont engendrées par des blocages vasculaires se produisant au niveau des divers organes. BAUER (439-504) et MURPHY et SHAPIRO (502) ont particulièrement attiré l'attention sur ce phénomène. « Même si l'on ne sait rien du mécanisme de la maladie, une revue des manifestations cliniques suggère que l'occlusion vasculaire est le phénomène pathologique fondamental » (502).

Sur le plan pathogénique, BAUER compare la maladie à hématies falciformes au purpura thrombotique thrombocytopénique dont les troubles cliniques sont dus à de multiples obstructions des petits vaisseaux par des amas de plaquettes (504).

Selon ces auteurs, le blocage vasculaire serait purement mécanique et déterminé par la falciformation des hématies ; les drépanocytes, qui n'ont plus la malléabilité des hématies discoïdes, qui sont plus longs et de forme très irrégulière, passent difficilement à travers les capillaires ; au ralentissement du courant sanguin succède une stase qui accentue l'anoxémie initiale responsable de la falciformation ; les drépanocytes, de plus en plus nombreux, s'accrochent entre eux ; les vaisseaux bloqués se distendent. Dans de telles conditions, une thrombose, plus ou moins complète, plus ou moins étendue, s'installe et conditionne, au minimum, la souffrance fonctionnelle de l'organe atteint et, au maximum, des altérations dégénératives par nécrose ischémique. A l'origine de la crise serait toute cause susceptible de provoquer une anoxémie ou une stase circulatoire (infection, intervention chirurgicale, grossesse, anesthésie...).

Il est difficile de faire de la falciformation *in vivo* l'unique responsable des accidents. En dehors de toute crise, des malades peuvent présenter une falciformation intravasculaire importante ; d'autres, au contraire, se trouvent en pleine crise et n'ont qu'un très faible pourcentage de drépanocytes circulants (501). La falciformation joue néanmoins un rôle important, comme le montrent les lésions anatomopathologiques. L'expérimentation a révélé qu'elle agit en ralentissant le courant sanguin ; le sang, qui contient des drépanocytes, a une viscosité notablement augmentée (498 - 500 - 510). Il est cependant nécessaire de postuler l'existence d'un facteur local susceptible de provoquer au niveau de certains territoires une crise de falciformation.

KIMMELSTIEL (505) fait jouer un rôle primordial au spasme vasculaire. Le spasme serait suivi d'une vasodilatation, avec stagnation du courant sanguin conditionnant la nécrose des parois vasculaires et une thrombose

consécutive. Suivant la durée du spasme, le courant serait rétabli à l'un ou l'autre de ces stades et cela expliquerait que l'on puisse trouver, à l'autopsie, des infarctus avec ou sans thrombose et avec ou sans altérations dégénératives des parois vasculaires. La falciformation de toutes les hématies, au niveau de l'organe atteint, serait le résultat de la stase engendrée par le spasme et elle contribuerait par la suite au blocage vasculaire. Cette théorie a le mérite d'expliquer le déterminisme des crises de falciformation ; les sicklanémiques réagiraient mal devant les troubles circulatoires consécutifs à diverses aggressions locales ou générales, car ces troubles engendrent chez eux la falciformation des hématies, qui aggrave par la suite le blocage vasculaire ; ainsi seraient expliquées l'irrégularité des crises et l'atteinte de tel ou de tel autre organe. La question des rapports entre falciformation et troubles circulatoires doit être toutefois reconsidérée, en tenant compte des acquisitions récentes concernant l'histologie, la physiologie et la physio-pathologie artériolo-capillaires, acquisitions dues principalement aux travaux de CHAMBERS et ZWEIFACH (d'après LABORIT - 553).

La vascularite chronique, sur laquelle insiste BRIDGERS (378), serait explicable par la répétition des troubles circulatoires aggravés par la falciformation.

Dans quelques cas particuliers, le blocage vasculaire résulte d'embolies graisseuses, vraisemblablement d'origine médullaire.

PATHOGÉNIE DE L'HÉMOLYSE

BAUER (504), HAM et CASTLE (510), MURPHY et SHAPIRO (502) font de l'hémolyse la conséquence directe de la crise de falciformation : les drépanocytes qui obstruent les vaisseaux, n'ayant plus de rôle physiologique, sont détruits.

Selon MASON (509), l'hémolyse s'expliquerait par l'hyperactivité du système réticulo-endothélial qui, comme STASNEY (487) l'a montré, est particulièrement importante au niveau de la rate et du foie.

Schneider et Levin (518) incriminent un facteur immunologique ; la différence antigénique, qui existe entre les hématies de S.C.T. et celles de S.C.A., fait que seules ces dernières subissent l'action des anticorps produits, ce qui expliquerait la présence d'une hémolyse dans un cas et son absence dans l'autre.

Ces trois hypothèses ont le tort de ne pas tenir compte de faits qui sont actuellement bien établis, à savoir que l'hémolyse est de nature intracorpusculaire, qu'elle est continue et que la courbe de destruction des hématies transfusées indique que les hématies d'un même malade et, à plus forte raison de malades différents, ne présentent pas toutes la même vulnérabilité.

La nature extracorpusculaire de l'hémolyse n'est pas défendable. En effet, le rôle de la rate envisagé par Sydenstricker (9) est nul, car d'une part la splénectomie s'est montrée pratiquement inefficace (*cf.* traitement), et, d'autre part, il se produit au cours de la maladie une exclusion fonctionnelle de l'organe réduit à un bloc fibreux, exclusion qui réalise une véritable autosplénectomie (369 - 482). Pareillement, des facteurs immunologiques ne peuvent être incriminés. L'auto-agglutination des hématies, signalée par Sydenstricker (9), n'a pas été retrouvée depuis. La présence d'agglutinines froides, à un titre significatif, n'a pu être mise en corrélation avec le degré d'hémolyse et d'anémie : Mc Sweeney et col. (506) ont trouvé un titre égal ou supérieur à 1/160 dans 4 cas sur 30, un seul cas atteignant un titre de 1/640. La recherche des agglutinines chaudes, en milieu à l'albumine de bœuf, s'est révélée négative dans les cas de S.C.A. étudiés par Neber et Dameshek (507). Le « developing test » de Coombs, qui met en évidence des anticorps incomplets du type Rh, est négatif pour Singer et Motulsky (508) et positif pour Schneider et Levin (518) ; Vandepitte et Pieters (209) soulignent sa négativité dans tous les cas qu'ils ont étudiés, c'est-à-dire plus d'une centaine actuellement.

La nature intracorpusculaire de l'hémolyse est démontrée par les « déterminations croisées » des temps de survie des

hématies transfusées de malades à des sujets normaux et réciproquement. Ces déterminations sont faites par la méthode d'agglutination différentielle d'ASHBY, plus ou moins modifiée ; en portant quotidiennement, sur un graphique, le nombre d'hématies par millimètre cube en ordonnée, et les temps en abscisse, on obtient une courbe qui rejoint l'axe des abscisses lorsque les hématies transfusées ont disparu de la circulation du receveur. Les résultats obtenus sont les suivants :

— Les hématies d'un sujet normal, transfusées à un malade atteint de S.C.A., ont une survie normale de 115 à 120 jours (369 - 513 - 514 - 516). La courbe est une droite indiquant une disparition régulière des hématies.

— Les hématies d'un sicklanémique, transfusées à un sujet normal, ont une survie raccourcie, de durée variable suivant les sujets : 30 à 60 jours (514 - 516), la courbe est un arc à concavité supérieure ; la chute est rapide pendant les 10 premiers jours, puis plus lente.

— Les hématies d'un sicklanémique, transfusées à un autre sicklanémique, ont une survie raccourcie : 35 à 55 jours (516) ; 28 jours (369) ; la courbe est analogue à la précédente.

— Les hématies d'un sicklanémique, transfusées à un sujet sicklémique, ont une survie raccourcie : 13 à 30 jours. Même courbe (515).

— Les hématies d'un sicklémique, transfusées à un sujet normal, ont une survie normale : 110 à 115 jours ; la courbe est une droite (516).

— Les hématies d'un sicklémique, transfusées à un sujet sicklanémique, ont une survie normale : 110 à 115 jours (516); 115 à 125 jours (515). Même courbe que précédemment.

— Les hématies d'un sicklémique transfusées à un sujet atteint de cyanose chronique (complexe d'EISENMENGER), ont une survie normale de 120 jours (516).

— Les hématies de malades atteints d'anémie type ITANO - NEEL - KAPLAN - ZUELZER, transfusées à des sujets normaux, ont une survie raccourcie : 12 à 36 jours (56).

— L'emploi du glycocolle marqué au N 15, qui est très rapidement utilisé dans la synthèse de la protoporphyrine de l'hémoglobine, donne des résultats identiques concernant la durée de vie des hématies de sujets sicklanémiques : elle est raccourcie à 42 jours, la vitesse de destruction étant 2,8 fois plus rapide que normalement (517).

— Chez un malade en crise aplastique, 57 % des hématies sont détruites en 3 jours, pourcentage déterminé par des numérations globulaires en série ; 7 mois après, en période de rémission, la survie des hématies de ce même malade transfusées à un receveur montre que 47 % des hématies disparaissent en 3 jours et 60 % en 8 jours ; au bout de 28 jours, la disparition est totale (269).

Ces diverses expériences permettent quelques commentaires :

— Les hématies de sicklémiques ont une durée de vie normale de 120 jours en moyenne ; ce qui confirme l'impossibilité de tels sujets à présenter une anémie d'étiologie drépanocytaire.

— Les hématies de sicklanémiques ont une durée de vie écourtée et portent en elles l'anomalie qui la conditionne.

— Le raccourcissement de la vie des hématies varie suivant les malades, de 13 à 60 jours, fait qui rend compte de la gravité variable de l'anémie hémolytique et confirme les données hématologiques.

— Chez un même malade, les différentes fractions de la population des hématies n'ont pas des durées de vie identiques. Si c'était le cas, la « ligne de disparition » des hématies transfusées serait une droite à pente plus rapide que normalement, indiquant que les plus vieilles sont détruites les premières. Or, on obtient une courbe à chute initiale rapide, qui traduit la destruction de la moitié environ des hématies transfusées en 8 à 10 jours ; une partie des hématies a, au contraire, tendance à survivre presque normalement (516).

Il reste à expliquer pourquoi la vie des hématies de S.C.A. est écourtée :

Selon Callender, Nickel, Moore et Powell (516), « la forme anormale du drépanocyte fait qu'il tolère mal le trauma de la circulation » ; ainsi, pour ces auteurs, l'hémolyse serait liée à la falciformation *in vivo* ; la falciformation agirait, non pas de la manière envisagée par Bauer et Murphy et Shapiro (502 - 504), mais en diminuant la résistance mécanique des hématies, comme l'ont montré Diggs et Bibb (25), Shen et col. (333) et plus récemment Lange, Minnich et Moore (37). Ces derniers auteurs pensent également que la différence de comportement, à l'égard du trauma mécanique, présentée par les hématies de S.C.A. et de S.C.T., suffit à expliquer l'hémolyse des premières. En d'autres termes, la teneur des hématies de S.C.A. en hémoglobine S, qui est deux fois plus élevés que celle des hématies de S.C.T., serait responsable de l'hémolyse, puisque l'hémoglobine S est à la base du phénomène de la falciformation et que, lorsqu'elle est à double dose, elle produit des drépanocytes plus allongés, plus ténus et partant moins résistants au trauma mécanique.

Cette interprétation est loin d'être en accord avec les faits observés. Si les sicklanémiques possèdent seuls des hématies falciformes circulantes, il n'y a pourtant aucune corrélation entre le pourcentage de ces hématies et le degré d'hémolyse et d'anémie (501). D'autre part, l'inhalation d'oxygène, qui diminue nettement le taux de falciformation intravasculaire, n'affecte en aucune manière l'hémolyse (511 - 512) ; le sujet sicklanémique d'Henderson et Thornell (496) qui présenta, dans une chambre de décompression, une augmentation du taux des drépanocytes circulants, aurait dû présenter également une élévation du degré d'hémolyse, ce qu'il ne fit pas. Callender et col. (516) utilisèrent l'inhalation d'oxygène chez des sujets qui avaient reçu des hématies de S.C.A. ; dans un premier cas, la destruction des hématies fut un peu moins rapide durant les dix jours d'oxygénation ; dans un second, il n'y eut aucun changement. Enfin, la proportion d'hémoglobine S ne varie pas énormément suivant les malades et tout porte à croire que, chez un même malade, toutes les hématies ont une teneur semblable en hémoglobine S ; néanmoins, la durée de

vie des hématies est très variable d'un malade à l'autre et l'allure de leur courbe de disparition montre que les hématies d'un même malade ont des durées de vie très différentes, car la « courbe » n'est pas une droite.

Se basant particulièrement sur cette dernière observation, SINGER, MOTULSKY et WILE (369) postulent l'existence d'un facteur encore inconnu responsable de l'hémolyse ; ce facteur serait intracorpusculaire et variable suivant les malades et suivant les hématies d'un même malade. A ce sujet, il reste à définir le rôle de l'hémoglobine alcali-résistante présente chez les sicklanémiques seuls et que l'on retrouve également dans l'anémie de COOLEY et dans certains cas d'ictère hémolytique congénital.

Un second fait rapproche la sicklanémie de l'anémie de COOLEY, l'existence de fragments érythrocytaires, déjà signalée par SYDENSTRICKER (9) ; COOLEY et LEE (17) et LEVY (23) ont également souligné la fragmentation des hématies placées en chambre humide ; le facteur incriminé par SINGER et col. serait peut-être responsable de la fragmentation *spontanée* des hématies de sicklanémiques, fragmentation qui se produirait sans qu'intervienne la falciformation et l'action du trauma mécanique sur les drépanocytes. Si l'on considère l'importance que l'on attribue à ce phénomène dans la pathogénie de la maladie de COOLEY (471), il ne serait peut-être pas inutile de le rechercher, chez les sicklanémiques, avec plus d'attention que par le passé.

Quant au rôle du trauma mécanique circulatoire, on ne devrait pas le rejeter complètement ; il pourrait rendre compte des cas où la crise de falciformation et ses manifestations viscérales coïncident avec une recrudescence de l'hémolyse.

TRAITEMENT

Il n'existe aucun traitement spécifique (289) et les diverses tentatives thérapeutiques qui ont été faites pour lutter contre l'hémolyse ou contre les crises de falciformation ont été en général assez décevantes jusqu'à ces dernières années.

Dès 1927, les premiers cas de splénectomie furent rapportés simultanément par HAHN et GILLESPIE (18), BELL, KOTTE, COOLEY et LEE (520) et STEWART (228) ; depuis lors, l'ablation de la rate a été pratiquée dans un nombre assez restreint de cas, puisque nous n'en avons relevé que 33 au total (18 - 22 - 68 - 228 - 234 - 236 - 259 - 276 - 287 - 305 - 361 - 512 - 520 à 527) ; dans 5 cas, il s'agissait de sujets de race blanche (234 - 236 - 259) dont l'un était atteint de maladie microdrépanocytaire, type SILVESTRONI-BIANCO (276). Dans la majorité des cas, les résultats ont été médiocres ; HADEN et EVANS (236) pensent que la splénectomie aurait une certaine valeur chez les jeunes malades porteurs de grosses rates ; c'est aussi l'opinion de COOLEY (519) ; CONLEY, MARTIN et RECINOS (68) ont trouvé que l'opération réduisait la fréquence des crises ; SHOTTON, CROCKETT et LEAVELL (527), après avoir passé en revue 24 cas, ont été amenés à conclure que l'intervention est fructueuse si la rate est très augmentée de volume et si certains faits suggèrent un effet d'hypersplénisme superposé au tableau habituel. En fait, la splénectomie n'est pas justifiée par les résultats obtenus : l'anémie et les crises persistent et si une amélioration apparaît dans quelques cas à la suite de l'intervention, il est exceptionnel qu'elle dure ; chez 3 des malades de LEGANT et BALL (361) et chez 4 des malades d'HENDERSON (287), la splénectomie n'eut aucun effet sur l'évolution de la maladie.

Les diverses thérapeutiques anti-anémiques (extraits hépatiques, composés ferriques, vitamines) ont été utilisées sans succès également (72 - 288 - 289 - 327 - 529 - 530) ; HENDERSON (501) soumit 8 malades à un régime riche en calories et hypervitaminé, sans obtenir de résultats.

Les transfusions restent le moyen le plus efficace pour corriger l'anémie et relever l'état général des malades (72). WINSOR (communication personnelle à STURGIS - 289) préconise des transfusions quatre fois par an, en se basant sur la durée de vie des hématies normales ; ces transfusions systématiques sont cependant à déconseiller, car elles peuvent être suivies de réactions graves (288) ; 34 des malades d'HENDERSON (287) reçurent 44 transfusions : des réactions furent observées 17 fois et 3 décès leur furent imputables ; la transfusion doit être réservée aux crises graves avec shock et chute importante du chiffre des hématies (287) ; tel est également l'avis de BEACHAM et BEACHAM (433).

Des inhalations d'oxygène ont été préconisées pour lutter contre les crises de falciformation (WINSOR, com. pers. à STURGIS - 289). Cependant REINHARD, MOORE, DUBACH et WADE (511 - 512) n'ont observé aucune amélioration de l'hémolyse et des crises algiques, après administration d'O^2 au moyen d'un masque ; selon ces auteurs, l'oxygène à haute concentration a, au contraire, un effet fâcheux car il inhibe l'hématopoïèse (512). GODFRIED (531) a utilisé la tente à oxygène avec un résultat favorable : la malade fut très améliorée subjectivement et présenta une crise réticulocytaire, contrairement aux malades de REINHARD et col. (512) qui avaient présenté une réticulocytopénie ; GODFRIED pense que cette différence est due au fait que la concentration de l'oxygène sous la tente est plus basse que celle obtenue avec un masque.

La thérapeutique anticoagulante a été préconisée par MURPHY et SHAPIRO (502) pour lutter contre le blocage vasculaire ; ces auteurs n'obtinrent aucun succès avec l'héparine et le dicoumarol, l'emploi de l'héparine coïncidant même avec l'intensification d'une crise ; le dicoumarol fut également employé sans résultat par HENDERSON (501).

Divers produits ont été utilisés dans des cas isolés pour accélérer le courant sanguin. TORRANCE et SCHNABEL (528) se sont déclarés satisfaits de l'emploi du thiocyanate de potassium, associé à du citrate et à du bicarbonate de potassium, au cours de crises abdominales. KREDEL (discussion du rapport de WILSON et col. - 309) améliora un cas d'hémiplégie avec une infiltration stellaire. HENDERSON (501) observa une diminution transitoire des douleurs ostéoarticulaires après injection intraveineuse d'acide nicotinique. GREK et FINDLAY (188) ont également noté l'action favorable de l'acide nicotinique associé à des inhalations d'oxygène. BAUER (440) a préconisé des bains froids ou des douches froides et des lavements chauds, pour provoquer une vaso-dilatation centrale.

Le priapisme a été amélioré par PHILIPS (399) au moyen du drainage des corps caverneux par aspiration ; un malade de GROVER (286) fut guéri par radiothérapie sur le pénis ; HENDERSON (501) observa une amélioration transitoire du priapisme avec le chlorure de tétraéthylammonium.

Les ulcères de jambe répondent assez bien au traitement le plus classique ; ils sont malheureusement récidivants.

L'A.C.T.H. et la Cortisone méritent une place à part, car il semble que l'on possède en eux des agents susceptibles de réduire les crises. KASS, INGBAR, HARRIS et LEY (46) ont utilisé l'A.C.T.H. chez deux malades ; le premier n'eut aucune réponse favorable ; le second présenta une élévation du chiffre des hématies avec chute du taux des réticulocytes, une normalisation de la résistance globulaire, une importante diminution de la falciformation intravasculaire et une baisse de l'hémolyse. SCOTT, BANKS, JENKINS et CRAWFORD (72) employèrent la Cortisone et l'A.C.T.H. dans deux cas différents ; il s'agissait de deux jeunes malades qui présentaient des crises ostéoarticulaires particulièrement sévères; les hormones furent données à la dose habituelle de 100 mg. par jour en 4 prises, durant 4 jours ; dans les deux cas, 48 heures après le début du traitement, tous les symptômes disparurent. Enfin, SASS (532) a signalé récemment l'amélioration stupéfiante que présenta une négresse de 20 ans dès

l'institution d'un traitement à l'A.C.T.H. ; une réduction de la dose coïncida avec une rechute ; fait très intéressant, le diagnostic parameter de WINSOR et BURCH, fortement positif, devint presque complètement négatif après l'hormonothérapie.

L'A.C.T. H. agirait sur la falciformation par l'intermédiaire du glutathion réduit ; la teneur en G — SH des hématies du malade de KASS et col. (46) diminua de moitié au cours du traitement et s'éleva après cessation de l'A.C.T.H. (*cf.* rôle des composés sulfhydrylés dans la falciformation). Toutefois, des études extensives sont nécessaires pour avoir des données précises concernant les avantages et les inconvénients du traitement par l'A.C.T.H. et la Cortisone ; leur emploi doit être prolongé et ils sont susceptibles d'augmenter la coagulabilité du sang, ce qui ne serait guère bénéfique pour ces malades déjà enclins au blocage vasculaire.

D'une manière générale, le mauvais état physiologique des malades et leur susceptibilité aux infections invitent à prendre des mesures appropriées : règles d'hygiène, alimentation riche, réduction de la fatigue au minimum, traitement immédiat des moindres complications infectieuses.

PROPHYLAXIE

Da Silva (135) a préconisé la pratique d'un test de falciformation au moment de l'examen prénuptial ; cette mesure était incluse dans une série d'autres mesures, telles que le recensement des individus sicklémiques et leur visite périodique par les agents de la santé publique ; elles étaient destinées à prévenir le développement d'une sicklanémie chez les porteurs du S.C.T. On sait aujourd'hui que de telles transformations sont impossibles ; on n'a d'ailleurs jamais vu de véritable sicklémique devenir sicklanémique. Cependant, la suggestion de Da Silva concernant l'examen prénuptial mérite d'être retenue. Comme nous l'avons vu, les sicklanémiques (type Herrick) sont engendrés par des géniteurs qui possèdent tous les deux le caractère falciforme ; il est donc logique de déconseiller le mariage de deux sujets sicklémiques, car ils ont de grandes chances d'engendrer des enfants atteints de S.C.A., qui seront toute leur vie des malades chroniques ; le même conseil devrait être donné lorsque l'un des individus est porteur d'une thalassemia minor et l'autre d'une sicklémie ; il est moins pratique, par contre, de diagnostiquer un porteur d'hémoglobine III. Le mariage d'un sujet normal avec un sicklémique n'a aucune contre-indication réelle.

D'autre part, le rôle de l'oxygène dans la genèse de la falciformation a conduit certains auteurs à envisager des mesures prophylactiques, lorsque des individus porteurs de drépanocytes risquent d'être soumis à une anoxie. Findlay, Boulter et Mc Gibbon (497) ont préconisé l'utilisation de l'oxygène dans les avions qui transportent des Africains ; bien que des crises n'aient pas été observées chez sept sicklémiques et un sicklanémique soumis à une atmosphère

anoxémiante (496 - 497), les troubles présentés par le malade de SULLIVAN (444), lors de survols des Montagnes Rocheuses, permettent de supposer que des accidents sont possibles ; SULLIVAN conseille de prendre la sicklémie en considération avant d'utiliser des noirs dans des troupes aéroportées ou dans des équipages d'avions (444). Sur un même plan se pose la question du choix d'un anesthésique lorsqu'un sicklanémique ou un sicklémique doivent être traités chirurgicalement. RAPER (176) a été témoin d'une mort subite chez une jeune négresse gravide soumise à une anesthésie trop prolongée ; BEACHAM et BEACHAM (433) conseillent l'utilisation de l'anesthésie locale et l'inhalation d'oxygène au moment de l'accouchement des sicklanémiques. HARVIER, FAULONG et BRUMPT (533) ont signalé récemment l'apparition d'une crise hémolytique après anesthésie au protoxyde d'azote, le plus anoxémiant des anesthésiques ; l'intérêt de ce cas est amoindri par le fait que l'on ne sait pas très bien s'il s'agissait d'une sicklanémique ou d'une sicklémique ; aucun autre symptôme n'accompagnait l'anémie hémolytique ; retenons tout de même que le protoxyde d'azote est contre-indiqué chez les porteurs de drépanocytes, comme le suggéraient WINSOR et BURCH.

Enfin, le cas de la malade de KUHNS (499) pose le problème de l'emploi chez les sicklémiques et les sicklanémiques de produits susceptibles de provoquer la falciformation des hématies ; cette malade porteuse du S.C.T., atteinte d'intoxication arsenicale, fut traitée au B.A.L. et présenta un infarctus pulmonaire ; il est difficile de définir le rôle exact de la drogue dans l'étiologie de cet infarctus ; il est au contraire certain qu'elle ne fut pas responsable de la légère anémie de la malade, anémie qui n'était d'ailleurs pas du type hémolytique.

INTÉRÊT MÉDICO-LÉGAL DE LA DRÉPANOCYTOSE

La drépanocytose intéresse la médecine légale à un triple point de vue.

— Comme nous l'avons vu, la mort subite n'est pas exceptionnelle chez les sicklanémiques ; RAPER (176) y a particulièrement insisté ; il paraît donc logique d'inclure la S.C.A. dans la discussion des causes de décès brusque chez le noir.

— Certains auteurs, considérant les taux de mortalité maternelle et fœtale au cours de l'association sicklanémie-grossesse, se sont demandés s'il ne serait pas judicieux d'interrompre ces grossesses et même de stériliser les sicklanémiques de sexe féminin (431) ; BEACHAM et BEACHAM (433) sont moins interventionnistes et pensent que l'avortement thérapeutique doit être réservé à des cas choisis, particulièrement graves.

— Comme OGDEN (248) l'a souligné, la sicklémie qui est un caractère sanguin au même titre que les groupes sanguins classiques, peut être utilisée dans l'exclusion de la paternité ; les données génétiques actuelles renforcent la portée de cette suggestion. Lorsque, dans une famille dont un seul des parents est sicklémique, apparaît un enfant sicklanémique, on est certainement autorisé à dire que le parent normal n'est pour rien dans la conception de cet enfant. RAPER (93) vient de rapporter un cas très particulier : deux hommes se prétendaient pères d'un même enfant ; les systèmes ABO, MN et Rh ne parvenaient pas à les départager ; or, l'enfant était sicklémique, la mère était normale ainsi que l'un des deux pères présumés, tandis que l'autre était sicklémique ; la Cour d'Appel rendit un jugement en faveur de ce dernier.

NOSOLOGIE

La drépanocytose entre dans le cadre des dystrophies érythrocytaires génotypiques, à côté de la sphérocytose héréditaire, de la leptocytose avec microschizocytose (platy-schizocytose de Cazal - 471) et de l'elliptocytose (534 - 536 - 537 - 538).

Ces quatre dystrophies ont en commun :

— La transmission héréditaire suivant les lois mendéliennes de la dominance.

— L'existence de porteurs simples de la tare, plus ou moins asymptomatiques.

— La présence, chez un certain nombre d'individus tarés, d'une anémie hémolytique, associée à d'autres manifestations plus ou moins fréquentes, suivant la dystrophie présentée par les sujets atteints.

La comparaison des formes majeures, hémolytiques, permet d'individualiser deux groupes : d'une part l'ictère hémolytique de Chauffard - Minkowski (sphérocytose) et l'anémie hémolytique à elliptocytes, d'autre part les syndromes thalassémiques (leptocytose et microschizocytose) et les syndromes sicklémiques (drépanocytose).

1. — Evolution relativement bénigne. Efficacité de la splénectomie.

Ictère hémolytique de Chauffard-Minkowski.

— Pas de dominance raciale. Rare chez les Noirs : 14 cas observés dans 8 familles.

— Splénomégalie constante. Hépatomégalie rare.

— Hypertrophie modérée des ganglions, exceptionnelle.

— Ulcères de jambe plutôt rares.

— Possibilité de souffles anémiques.

— Lésions osseuses ostéoporotiques, inconstantes.

— Lithiase vésiculaire, très fréquente : 80 % des cas.

— Parfois infantilisme génital, avec corps gracile.

— Possibilité de syndromes neuro-hémolytiques.

— Evolution par poussées de déglobulisation.

— Anémie normochrome microcytaire (au point de vue surface).

— Diminution de la résistance globulaire osmotique.

— Légère leucocytose avec polynucléose neutrophile. Myélocytose parfois.

— Réticulocytose importante. Normoblastose périphérique exceptionnelle.

— Hypernormoblastose médullaire. Légère réaction myélocytaire.

Anémie hémolytique à elliptocytes.

Elle est assez rare et beaucoup moins connue que la précédente.

— Pas de dominance raciale. Des porteurs asymptomatiques ont été signalés dans la race noire.

— Splénomégalie inconstante.

— Possibilité de lésions osseuses ostéoporotiques.

— Lithiase vésiculaire signalée.

— Evolution par poussées de déglobulisation, jamais brutales.

— Splénectomie souvent inutile.

— Anémie hypochrome.

— Réticulocytose rare. Jamais de normoblastose périphérique.

— Résistance globulaire osmotique normale en général.

— Hypernormoblastose médullaire.

2. — Evolution maligne.
Inefficacité de la splénectomie.

Anémie de Cooley.

— Dominance raciale : peuples de la Méditerranée centro-orientale. Tendance à l'extension : cas signalés en Indonésie, en Chine et aux Philippines [1]. Rare chez les Noirs : 9 cas observés.

— Splénomégalie constante, souvent importante. Hépatomégalie.

— Infantilisme et nanisme. Faciès orientaloïde asymétrique.

— Souffles cardiaques fréquents. Cardiomégalie.

— Lésions osseuses ostéoporotiques très fréquentes.

— Possibilité de syndromes neuro-hémolytiques.

— Lithiase vésiculaire et ulcères de jambe signalés, rares.

— Prédisposition aux infections.

— Evolution implacable, presque régulièrement progressive ; la survie est à peine supérieure à la première décade.

— Anémie hypochrome, microcytaire (au point de vue volume), à la fois micro et macrocytaire (au point de vue surface).

— Grand nombre de cellules-cibles (target-cells) et d'annulocytes ; ont surtout une valeur diagnostique les platycytes hypochromes à cibles.

— Résistance globulaire osmotique augmentée.

— Leucocytose avec myélocytose.

— Réticylocytose modérée. Importante normoblastose périphérique (d'où le nom d'anémie érythroblastique infantile de Cooley).

(1) Une nouvelle anémie hémolytique familiale a été décrite par Stransky et Regala, chez les Phillipins. (*Am. Journ. dis. child.* - 1946,71. 492-505).

— Hypernormoblastose médullaire. Réaction myélocytaire.

— Augmentation de la sidérémie.

— Forte proportion d'hémoglobine alcali-résistante ; à plusieurs points de vue, elle est semblable à l'hémoglobine fœtale.

La génétique des syndromes thalassémiques est presque superposable à celle des syndromes sicklémiques (535-539). La transmission héréditaire est liée à un couple de gènes allélomorphes, T*a* pathologique et *ta* normal.

— La thalassemia minima de GATTO (ou microcythémie constitutionnelle de SILVESTRONI et BIANCO) atteint les sujets hétérozygotes. Elle est cliniquement asymptomatique ; mais il existe un syndrome hématologique périphérique et médullaire.

— La thalassemia minor de VALENTINE et NEEL (ou maladie de RIETTI - GREPPI - MICHELI) atteint également des sujets hétérozygotes ; mais, à l'âge adulte, ces sujets présentent une anémie hémolytique beaucoup moins accentuée, à tous les points de vue, que l'anémie de COOLEY.

— La thalassemia major de VALENTINE et NEEL atteint les sujets homozygotes ; c'est l'anémie de COOLEY.

Anémie de Herrick.

C'est la forme majeure des syndromes sicklémiques ; son originalité clinique est due à l'existence de manifestations viscérales très diverses provoquées par des obstructions vasculaires.

HÉMATOLOGIE COMPARÉE

La présence d'hématies falciformes chez le cerf a été signalée bien avant la description de HERRICK. Dès 1840, GULLIVER (cité par EMMEL - 15) a observé dans le sang de cerfs mexicains et perses des hématies en forme de faucilles et de croissants, voisinant avec des hématies discoïdes.

En 1936, O'ROKE (540) remarqua que 14 sur 178 cerfs de Californie et du Michigan présentaient des hématies falciformes ; la distribution des groupes d'animaux malades suggérait la transmission héréditaire de l'anomalie ; l'autopsie révéla des signes d'anémie et une atrophie splénique. PONDER (28) décrivit en 1945 une déformation semblable des hématies chez les élans du Canada.

En 1946, UNDRITZ (541) confirma les observations de GULLIVER chez « Cervus elaphus » et nota que le renne présentait des hématies polygonales ou en forme d'étoiles.

Les études plus récentes de BRUMPT (542) et d'UNDRITZ (543) concernent, l'une les cerfs du Jardin des Plantes de Paris et de la forêt d'Ecouves, et l'autre plusieurs espèces exotiques de cerfs : cervus elaphus, cervus mexicanus, cervus porcinus et cervus reevesii. Ces deux auteurs aboutissent à des conclusions opposées ; alors que le premier rend l'anoxémie responsable de la falciformation chez le cerf et met en parallèle la pathogénie des accidents du cerf forcé et celle des manifestations présentées par les sicklanémiques, le second montre que les deux phénomènes sont totalement différents, car chez le cerf les hématies sont falciformes en milieu oxygéné et discoïdes en milieu désoxygéné.

Remarquons que l'elliptocytose, érythropathie génotypique comme la drépanocytose, est un caractère naturel chez les camelidés.

CONCLUSIONS

1° La drépanocytose est un caractère morphologique érythrocytaire qui ne se manifeste pas de manière permanente ; elle apparaît en milieu désoxygéné ; à l'état oxygéné, l'hématie a une forme discoïde normale.

2° La falciformation des hématies caractérise les individus porteurs d'une hémoglobine anormale, l'hémoglobine S, qui a la propriété de cristalliser à l'intérieur des hématies, lorsqu'elle est à l'état réduit, cristallisation qui conditionne la forme particulière des cellules.

3° La drépanocytose est une dystrophie génotypique transmise selon les lois mendéliennes de la dominance par un gène Sk faisant partie d'un couple de gènes allélomorphes, dont l'allèle normal est sk. La sicklémie est l'état des individus hétérozygotes pour le gène Sk ; la sicklanémie est l'état des individus homozygotes. Sont également sicklanémiques les individus qui associent à l'hétérozygotisme pour le gène Sk l'hétérozygotisme, soit pour le gène de la thalassémie, soit pour le gène de l'hémoglobine III. Ainsi s'individualisent trois formes de sicklanémie : type HERRICK, type SILVESTRONI - BIANCO, type ITANO - NEEL - KAPLAN - ZUELZER.

4° L'hémoglobine des sujets sicklanémiques (type HERRICK) est constituée d'une importante fraction (76-98 %) du type S, et d'une faible fraction résistante à la dénaturation alcaline. L'hémoglobine des sujets sicklémiques est constituée d'une fraction S inférieure en général à 50 %, associée à l'hémoglobine adulte normale. L'hémoglobine des sujets atteints de formes particulières de sicklanémie est constituée d'un mélange de diverses fractions, normales et anormales.

5° La drépanocytose est un caractère anthropologique propre à certaines communautés primitives de l'Inde du Sud, à la race noire africaine dans son ensemble et à quelques groupements ethniques de la Méditerranée orientale. Contrairement aux croyances antérieures, la drépanocytose n'est pas un caractère négroïde naturel, mais a été transmise aux noirs d'Afrique par des Indous ; il est vraisemblable que ces derniers l'ont également transmise aux foyers méditerranéens.

6° La sicklanémie type Herrick ou sicklanémie proprement dite, est une anémie hémolytique érythroblastique normochrome et à tendance macrocytaire qui se caractérise par une symptomotologie très polymorphe liée à des blocages vasculaires. Son pronostic est très sombre ; la plupart des malades meurent dans la première décade et très peu survivent à la troisième. Les formes particulières de sicklanémie, sicklanémie type Silvestroni-Bianco, et sicklanémie type Itano-Neel-Kaplan-Zuelzer, ont une évolution moins brutale, particulièrement la dernière. Le type Silvestroni-Bianco rend compte de la plupart des cas observés dans la race blanche. Ces deux formes sont beaucoup moins fréquentes que la forme de Herrick.

7° La signification pathologique de la sicklémie est très discutée ; elle semble favoriser les infections respiratoires et particulièrement la tuberculose pulmonaire ; il est possible, mais non certain, qu'elle soit responsable de symptômes liés à des blocages vasculaires en l'absence d'anémie.

8° Le diagnostic des syndromes sicklémiques en général n'offre aucune difficulté, malgré la multitude des diagnostics différentiels qui peuvent se poser ; il suffit de penser à pratiquer un test de falciformation ; des critères très précis permettent la différenciation entre sicklémie et sicklanémie.

9° Du point de vue pathogénique, les manifestations viscérales de la sicklanémie sont expliquées par l'encombrement vasculaire, résultant de la falciformation des hématies, et engendrant des thromboses et des infarctus ;

il est cependant nécessaire de faire intervenir des facteurs locaux, et le rôle des spasmes vasculaires et des vascularités chroniques ne doit pas être négligé. L'anémie est de nature intracorpusculaire et ne semble pas liée à la falciformation des hématies.

10° Le traitement est seulement palliatif et en général assez décevant ; il est possible que l'A.C.T.H. et la cortisone soient des agents thérapeutiques intéressants ; il est encore trop tôt pour juger avec certitude de leur efficacité.

11° Malgré la rareté des accidents au cours de voyages aériens en haute altitude, il apparaît que des mesures prophylactiques devraient être prises à l'égard des sicklanémiques et des sicklémiques ; ces mesures ont surtout un intérêt médico-militaire.

12° La drépanocytose a une importance médico-légale : la sicklanémie doit entrer dans la discussion des causes de mort subite chez le Noir ; la recherche des hématies falciformes peut être utilisée dans des questions de paternité.

13° La dystrophie falciforme des hématies entre dans le cadre des érythropathies génotypiques, à côté des dystrophies sphérocytaire (ictère hémolytique de CHAUFFARD-MINKOWSKI), leptocytaire et microschizocytaire (syndromes thalassémiques) et elliptocytaire (érythropathie constitutionnelle à elliptocytes et à bactériocytes). Par la génétique et l'augmentation de la résistance globulaire, les syndromes sicklémiques se rapprochent surtout des syndromes thalassémiques.

14° L'étude des 40 sicklémiques, que nous avons détectés, nous a permis :

— de confirmer les données classiques concernant la falciformation ;

— de vérifier l'absence de phases négatives ;

— de montrer que l'hémoglobine S est légèrement moins soluble que l'hémoglobine N, et est constituée de deux fractions, *x* et *y*, de solubilités différentes (Professeurs ROCHE et DERRIEN) ;

— de confirmer que les noirs sicklémiques sont normaux au point de vue hématologique, mise à part une légère augmentation de la résistance globulaire ;

— de suggérer la possibilité d'une corrélation entre la sicklémie et les troubles neuro-psychiques des Noirs (Médecin Lieutenant-Colonel GALLAIS).

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Pour le Doyen,
L'Assesseur : R. SIGALAS

Vu :
Le Président du Jury,
E. AUBERTIN

VU ET PERMIS D'IMPRIMER.
Bordeaux, le 15 Décembre 1952.

Le Recteur,
E. DELAGE

BIBLIOGRAPHIE

1. Herrick (J.-B.). — *Arch. int. med.*, 1910, 6 (517-521).
2. Sergent (E.) et Sergent (E.). — *C. R. Soc. Biologie*, 1905, 58 (51).
3. Dresbach (M.). — *Science*, 1904, 19 (469) et 1905, 21 (473).
4. Washburn (R.-E.). — *Virginia med. month.*, 1911, 15 (490).
5. Cook (J.) et Meyer (J.). — *Arch. int. med.*, 1915, 16 (644-651).
6. Mason (V.-R.). — *Journ. am. med. assoc.*, 1922, 79 (1318-1320).
7. Huck (J.-G.). — *Bull. J. Hospkins hosp.*, 1923, 34 (335-344).
8. Sydenstricker (V.-P.), Mulherin (W.-A.) et Houseal (R.-W.). — *Am. jour. dis. child.*, 1923, 26 (132-154).
9. Sydenstricker (V.-P.). — *Southern med. jour.*, 1924, 17 (177-183) ; *Journ. am. med. assoc.*, 1924, 83 (12-16).
10. Marie (P.-L.). — *Presse Médicale*, 1925, 33 (678-679).
11. Comby (J.). — *Arch. méd. enfants*, 1928, 31 (489-494).
12. Leroy (G.) et Linhard (J.). — *Rev. sc. méd. pharm. vét. A.F.L.*, 1943 (219-245).
13. Harvier (P.), Brumpt (L.), Lavergne (H.) et Aldighieri (R.). — *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 1949 (164-172).
14. Aldighieri (R.). — *La maladie à hématies falciformes* (thèse Paris, 1949, dactyl., 140 pages).
15. Emmel (V.-E.). — *Arch. int. med.*, 1917, 20 (586-598).
16. Graham (G.-S.). — *Arch. int. med.*, 1924, 34 (778-800).
17. Cooley (T.-B.) et Lee (P.). — *Am. jour. dis. child.*, 1926-32 (334-340).

18. Hahn (E.-V.) et Gillespie (E.-B.). — *Arch. int. med.*, 1927, 39 (233-254).

19. Graham (G.-S.) et Mc Carty (S.-H.). — *Jour. lab. clin. med.*, 1927, 12 (536-547).

20. Hein (G.-E.), Mc Calla (R.-L.) et Thorne (G.-W.). — *Am. jour. med. sc.*, 1927, 173 (763-772).

21. Josephs (H.-W.). — *Bull. J. Hopkins hosp.*, 1927, 40 (77-84).

22. Hahn (E.-V.). — *Am. jour. med. sc.*, 1928, 175 (206-217).

23. Levy (J.). — *Arch. path.*, 1929, 7 (820-826).

24. Diggs (L.-W.). — *Jour. lab. clin. med.*, 1932, 17 (913-920).

25. Diggs (L.-W.) et Bibb (J.). — *Jour. am. med. assoc.*, 1939, 112 (695-701).

26. Sherman (I.-J.). — *Bull. J. Hopkins hosp.*, 1940, 67 (309).

27. Murphy (R.-C.) et Shapiro (S.). — *Arch. int. med.*, 1944, 74 (28-35).

28. Ponder (E.). — *Jour. exper. biol.*, 1945, 21 (77-83).

29. Tomlinson (W.-J.) et Jacob (J.-E.). — *Jour. lab. clin. med.* 1945, 30 (107-111).

30. Ponder (E.). — *Ann. N. Y. acad. sc.*, 1947, 48 (579-614).

31. Kelly (W.-H.), Switzer (P.-K.), Mangan (G.), Mc Cord (W.-M.) et Culp (F.-B.). — *Jour. clin. invest.*, 1947, 26 (1186).

32. Rebuck (J.-V.), Woods (H.-L.) et Monaghan (E.-A.). — *Proc. soc. exper. biol. med.*, 1948, 68 (220-222).

33. Watson (J.). — *Blood*, 1948, 3 (465-469).

34. Murgatroyd (F.). — *Lancet*, 1948, 12 juin (925).

35. Schneider (R.-G.), Levin (W.-C.) et Haggard (M.-E.). — *Jour. lab. clin. med.*, 1949, 34 (1249-1253).

36. Vallee (B.-L.), Lewis (H.-D.), Altschule (M.-D.) et Gibson (J.-G.). — *Blood*, 1949, 4 (467-478).

37. Lange (R.-D.), Minnich (V.) et Moore (C.-V.). — *Jour. lab. clin. med.*, 1950, 36 (848) ; - *Jour. lab. clin. med.*, 1951, 37 (789-802).

38. Pauling (L.), Itano (H.-A.), Singer (S.-J.) et Wells (I.-C.). — *Science*, 1949, 110 (543-548).

39. Pauling (L.), Itano (H.-A.), Wells (I.-C.), Schroeder (W.-A.), Kay (L.-M.), Singer (S.-J.) et Corey (R.-B.). — *Science*, 1950, 111 (459).

40. Perutz (M.-F.) et Mitchison (J.-M.). — *Nature*, 1950, 166 (677-679).

41. Harris (J.-W.). — *Proc. soc. exp. biol. med.*, 1950, 75 (197-201).

42. Schroeder (W.-A.), Kay (L.-M.) et Wells (I.-C.). — *Jour. biol. chem.*, 1950, 187 (221-240).

43. Perutz (M.-F.), Liquori (A.-M.) et Eirich (F.). — *Nature*, 1951, 167 (929-931).

44. Wells (I.-C.) et Itano (H.-A.). — *Jour. biol. chem.*, 1951, 188 (65-74).

45. Ingbar (S.-H.) et Kass (E.-H.). — *Proc. soc. exp. biol. med.*, 1951, 77 (74-76).

46. Kass (E.-H.), Ingbar (S.-H.), Harris (J.-W.) et Ley (A.-B.). — *Jour. clin. invest.*, 1951, 30 (652-653).

47. Dickman (S.-R.) et Moncrief (I.-H.). — *Proc. soc. exp. biol. med.*, 1951, 77 (631-633).

48. Neel (J.-V.), Wells (I.-C.) et Itano (H.-A.). — *Jour. clin. invest.*, 1951, 30 (1120-1124).

49. Roche (J.) et Derrien (Y.). — *Rev. Hémat.*, 1951, 6 (470-484).

50. Singer (K.), Chernoff (A.-I.) et Singer (L.). — *Blood*, 1951, 6 (413-435).

51. Singer (K.) et Chernoff (A.-I.). — *Blood*, 1952, 7 (47-52).

52. Saint-Pierre (M.). — *Sur la diversité et la multiplicité des hémoglobines* (thèse pharmacie, Marseille, 1952, ronéotyp., 74 pages).

53. Liquori (A.-M.). — *Nature*, 1951, 167 (950-951).

54. Liquori (A.-M.) et Bertinotti (F.). — *Ricerca. sc.*, 1951, 21 (1200-1209).

55. Itano (H.-A.) et Neel (J.-V.). — *Proc. nat. acad. sci.*, 1950, 36 (613).

56. Kaplan (E.), Zuelzer (W.-W.) et Neel (J.-V.). — *Blood*, 1951, 6 (1240-1259) ; - *Am. jour. dis. child.*, 1952, 83 (258-259).

57. London (I.-M.), Shemin (D.) et Rittenberg (D.). — *Jour. biol. chem.*, 1948, 173 (797-798).

58. Ponder (E.). — *C. R. Soc. biol.*, 1951, 145 (1665-1666).

59. Erickson (B.-N.), Williams (H.-H.), Hummel (F.-C.), Lee (P.) et Macy (I.-G.). — *Jour. biol. chem.*, 1937, 118 (569).

60. Tosteson (D.-C.), Shea (E.) et Darling (R.-C.). — *Jour. clin. invest.*, 1952, 31 (406-411).

61. Branson (H.) et Banks (L.-O.). — *Science*, 1952, 115 (89-90).

62. Mulherin (W.-A.) et Houseal (R.-W.). — *Tr. sect. dis. child.*, 1924 (77-78).

63. Branch (H.-E.). — *Jour. Michigan med. soc.*, 1933, 32 (35).

64. Bronstein (I.-P.). — *Am. jour. dis. child.*, 1943, 66 (95-96).

65. Cohen (S.-M.), Miller (B.-W.) et Orris (H.-W.). — *Jour. Pediat.*, 1947, 30 (468-472).

66. Watson (J.), Stahmann (A.-W.) et Bilello (F.-P.). — *Am. jour. med. sci.*, 1948, 215 (419-423).

67. Scott (R.-B.), Crawford (R.-P.) et Jenkins (M.-E.). — *Am. jour. dis. child.*, 1948, 75 (842-849).

68. Conley (J.-R.), Martin (M.-B.) et Recinos (A.). — *Clin. proc. child. hosp.*, 1950, 6 (101-107).

69. Black (G.-E.). — *Jour. pediat.*, 1950, 36 (621-624).

70. Frazier (C.-A.) et Rice (C.-E.). — *Jour. am. med. assoc.*, 1950, 143 (1065-1067).

71. Heldrich (F.-J.). — *Jour. pediat.*, 1951, 39 (90-93).

72. Scott (R.-B.), Banks (L.-O.), Jenkins (M.-E.) et Crawford (R.-P.). — *Jour. pediat.*, 1951, 39 (460-471).

73. Edington (G.-M.). — *Brit. med. jour.*, 1952, 4761, (763)

74. Fetter (F.) et Schnabel (T.-G.). — *Geriatrics*, 1949, 4, (309-314).

75. Cardozo (W.-W.). — *Arch. int. med.*, 1937, 60 (623-654).

76. Boyd (W.-C.). — *Genetics and the races of Man* (Little, Brown and C°, Boston, 1950).

77. Snyder (L.-H.), Russell (H.) et Graham (E.-B.). — *Science*, 1947, 106 (347-348).

78. Snyder (L.-H.), Clarke (H.) et Moore (C.-V.). — *Ohio jour. sci.*, 1949, 49 (32-33).

79. Altmann (A.) et Lewis (E.-G.). — *South. afric. jour. med. sci.*, 1945, 10 (137-140).

80. Landsteiner (K.) et Levine (Ph.). — *Jour. Immunol.*, 1929, 16 (123).

81. Wiener (A.-S.). — *Jour. Immunol.*, 1945, 50 (341).

82. Taliaferro (W.-H.) et Huck (J.-G.). — *Genetics*, 1923, 8 (594-598).

83. Pena Sobrinho (O.) et Hermeto (A.). — *Brasil med.*, 1946, 60 (14).

84. Gatto (I.) et Purrazzella (G.). — *Pediatria*, 1949, 57 (441-457).

85. Neel (J.-V.). — *Medicine*, 1947, 26 (115-153).

86. Neel (J.-V.). — *Science*, 1949, 110 (64-66).

87. Beet (E.-A.). — *Ann. Eugenics*, 1949, 14 (279-284).

88. Neel (J.-V.). — *Blood*, 1951, 6 (389-412).

89. Raper (A.-B.). — *Jour. trop. med. hyg.*, 1950, 53 (49-53).

90. Lehmann (H.). — *Nature*, 1951, 167 (931-933).

91. Neel (J.-V.). — *Blood*, 1952, 7 (467-471).

92. Elsdon-Dew (R.). — *Nature*, 1950, 165 (763-764).

93. Raper (A.-B.). — *East. afric. med. jour.*, 1952, 29 (125-127).

94. Fadem (R.-S.). — *Blood*, 1949, 4 (505-510).

95. Miyamoto (K.) et Korb (J.-H.). — *South. med. jour.*, 1927, 20 (912-916).

96. Smith (J.-H.). — *Med. clin. north. amer.*, 1928, 11 (1171-1190).

97. Josephs (H.). — *Bull. J. Hopkins Hosp.*, 1928, 43 (397-398).

98. Wollstein (M.) et Kreidel (K.-V.). — *Am. jour. dis. child.*, 1928, 36 (998-1011).

99. Levy (J.). — *Ann. int. med.*, 1929, 3 (47-54).

100. Graham (G.-S.) et Mc Carty (S.-H.). — *South. med. jour.*, 1930, 23 (598).

101. Brandau (G.-M.). — *Am. jour. med. sci.*, 1930, 180 (813-817).

102. Brandau (G.-M.). — *Arch. int. med.*, 1932, 50 (635-644).

103. Diggs (L.-W.), Ahmann (C.-F.) et Bibb (J.). — *Ann. int. med.*, 1933, 7 (769-778).

104. Killingsworth (W.-P.) et Wallace (S.-A.). — *South. med. jour.*, 1936, 29 (941-944).

105. Lewis (J.-H.). — *Biology of the negro* (Chicago univ. press, 1942, 235).

106. Switzer (P.-K.). — *Southern med. jour.*, 1950, 43 (48-49).

107. Hodges (J.-A.). — *Blood*, 1950, 5 (804-810).

108. Margolies (M.-P.). — *Am. jour. med. sci.*, 1951, 221 (270-272).

109. Machado (O.). — *Arch. med. inf.* (Cuba), 1932, 1 (438-461).

110. Cabrera Calderin (J.-G.), Labourdette Scull (J.-M.) et Prado y Vargas (G.). — *Bol. soc. Cubana pediat.*, 1937, 9 (179-206).

111. Alonso Patino (N.), Leon (L.) et Lott (L.-M.). — *Arch. de med. int.*, 1938, 4 (220-226).

112. Chediak (M.), Cabrera Calderin (J.) et Prado Vargas (G.). — *Arch. de med. int.* (Cuba), 1939, 5 (313-370).

113. Moragues (V.). — *Rev. med. trop. parasit. bat. clin. lab.* (Cuba), 1941, 7 (90-94).

114. Machado (O.) et Arostegui (O.). — *Arch. med. inf.* (Cuba), 1941, 10 (91).

115. Cabrera Calderin (J.-G.), Labourdette Scull (J.-M.) et Barreras (L.). — *Arch. med. inf.* (Cuba), 1942, 11 (61-67).

116. Pons (J.-A.) et Oms (M.). — *Bol. asoc. Med. Porto Rico*, 1934, 26 (367-371).

117. Pawan (J.-L.). — *Ann. trop. med. parasit.*, 1937, 31 (271-274).

118. Herrera Arguello (N.). — *Rev. med. domin.*, 1949, 4 (250-261).

119. Montestruc (E.). — *Rapport sur le fonctionnement technique de l'Institut Pasteur de la Martinique en 1946* (113-115).

120. Montestruc (E.) et Caubet (P.). — *Arch. Inst. Pasteur Martinique*, 1948, 1 (3-7).

121. Montestruc (E.). — *Arch. Inst. Pasteur Martinique*, 1951, 4 (28).

122. Languillon (J.). — *Arch. Inst. Pasteur Guadeloupe*, 1950, 1 (22-42) ; - *Rev. col. méd. chir.*, 1951, 23 (114-126) ; - *Le Sang*, 1951, 22 (565-588 et 732-735) ; - *Médecine tropicale*, 1951, 11 (427-438) ; - *Sem. Hopitaux*, 1952, 28 (2559-2563).

123. Marquezy (R.-A.), Bach (C.), Trelat (J.) et Troisier (Mme). — *Bull. Mem. Soc. méd. Hop. Paris*, 1951, 67 (797-800).

124. Van der Sar (A.). — *Docum. neerld. indon.*, 1949, 1 (270-277) ; - *Nederlandsch tijds. gen.*, 1949, 93 (1867-1874).

125. Mc Gavack (T.-H.) et German (W.-M.). — *Am. jour. med. sci.*, 1944, 208 (350-355).

126. Tomlinson (W.-J.). — *Am. jour. med. sci.*, 1945, 209 (181-186).

127. Calero (C.-M.). — *Arch. del hosp. Santo Tomas*, 1946, 1 (27-35).

128. Aguilar (A.-E.) et Piedra Blanco (R.). — *Rev. med. Costa Rica*, 1945, 6 (560-563).

129. Carrera (G.-M.). — *Gyn. obst. Mexico*, 1949, 4 (105-106).

130. Munoz-Turnbull (J.). — *Boll. med. hosp. inf.* (Mexique), 1950 (3-13).

131. Da Castro (A.-S.). — *Jour. pediat.* (Brésil), 1934, 1 (427).

132. De Mendonca (J.-M.). — *Brasil medico.*, 1942, 56 (382-384) ; - *Arq. inst. biol. excercito.*, 1944, 5 (83).

133. Rosenfeld (G.). — *Hospital* (Brésil), 1944, 25 (845-854).

134. Jamra (M.), Ferreira (L.-M.) et Bottura (C.). — *Hospital* (Brésil), 1944, 26 (207-232).

135. Da Silva (E.-M.). — *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 1945, 42 (315-340).

136. Hermeto (A.) et Pena Sobrinho (O.). — *Arq. inst. quim. biol. est. Minas Gerais*, 1945, 1 (121-123).

137. Rangel Ballve (M.). — *Rev. med. Rio Grande do Sul*, 1946, 2 (244-254).

138. De Mattos (A.-G.) et Silva (J. de P.). — *Pediat. prat. Sao Paulo*, 1946, 17 (41-54).

139. Rosenfeld (G.). — *Rev. brasileira med.*, 1947, 4 (753-756).

140. Bahia (A.), Cunha (J.-P.) et Peroba (J.). — *Pediat. e puericult. Bahia*, 1947, 16 (132-142).

141. Accioly (J.). — *Arq. univ. Bahia fac. med.*, 1947, 2 (169-196).

142. Boturao (E.) et Boturao (E.). — *Hospital* (Brésil), 1947, 32 (709-728).

143. Da Silva (E.-M.). — *Hospital* (Brésil), 1948, 34 (649-655).

144. Segura (G.), Donin (L.) et Giusti (C.-L.). — *Dia. med.* (Argentine), 1942, 14 (1116-1118).

145. Segura (G.), Radice (J.-C.), Donin (L.) et Giusti (C.-L.). — *Rev. as. med. Argentina*, 1944, 58 (731-739).

146. Traub (E.-F.). — *Rev. zootec.* (Argentine), 1943, 30 (558).

147. Spilzinger (J.-M.). — *Sem. med.* (Argentine), 1943, 50 (13-23).

148. Zerbino (V.), Volpe (A.) et Norbis (A.). — *Arch. Urug. med.*, 1942, 20 (297).

149. Guerra (A.-U.-R.), Gianelli (C.) et Gherardi (G.). — *Arch. pediat. Uruguay*, 1943, 14 (76-87).

150. Mera (B.). — *Bol. Offic. sanit. Panam.*, 1943, 22 (680-682).

151. Gast-Galvis (A.). — *An. soc. biol. Bogota*, 1952, 5 (8-14).

152. Weiss (P.), Altuna (M.-T.) et Diaz (H.-C.). — *Actual. med. peruana*, 1935, 1 (2).

153. Urteaga Ballon (O.). — *Rev. med. exp.* (Pérou), 1943, 2 (177-182).

154. Benaim Pinto (H.), Carbonell (L.), Gil (J.-A.) et Gomez (O.-L.). — *Rev. policlin. Caracas*, 1947, 16 (1-29).

155. Bueno Torres (S.). — *Bol. asoc. med. Santiago*, 1944, 2 (43-56).

156. Wolf (A.-E.). — *Acta leidensia scholae med. trop.*, 1939, 14 (288-300).

157. Floch (H.). — *Rapport sur le fonctionnement technique de l'Institut Pasteur de la Guyane Française et du Territoire de l'Inini en 1944* (76-78) *et en 1945* (49).

158. Bettencourt-Gomes (S.-C.). — *Brit. guiana med. ann.*, 1947 (28-32).

159. Russell (H.) et Taylor (C.-J.). — *West afric. med. jour.*, 1932, 5 (68-69).

160. Smith (E.-C.). — *Trans. roy. soc. trop. med. hyg.*, 1934, 28 (209-214).

161. Reid (R.-D.). — *West afric. med. jour.*, 1936, 9 (15).

162. Smith (E.-C.). — *Trans. roy. soc. trop. med. hyg.*, 1943, 36 (287-303).

163. English (R.-B.). — *South. afric. med. jour.*, 1943, 17 (389-390).

164. Evans (R.-W.). — *Trans. roy. soc. trop. med. hyg.*, 1944, 37 (281-286).

165. Evans (R.-W.). — *Trans. roy. soc. trop. med. hyg.*, 1945, 39 (207-220).

166. Trowell (H.-C.). — *East afric. med. jour.*, 1945, 22 (34-45).

167. Trowell (H.-C.) et Muwazi (E.-M.-K.). — *Arch. dis. childhood*, 1945, 20 (110).

168. English (R.-B.). — *South. afric. med. jour.*, 1945, 19 (431).

169. Altmann (A.). — *South. afric. med. jour.*, 1945, 19 (457-458).

170. Findlay (G.-M.), Robertson (W.-M.) et Zacharias (F.-J.). — *Trans. roy. soc. trop. med. hyg.*, 1946, 40 (83-86).

171. Beet (E.-A.). — *East afric. med. jour.*, 1946, 5 (75-86).

172. Gelfand (M.). — *Clin. Proc. Cape Town*, 1946, 5 (381).

173. Beet (E.-A.). — *East afric. med. jour.*, 1947, 24 (212-222).

174. Robertson (W.-M.) et Findlay (G.-M.). — *Trans. roy. soc. trop. med. hyg.*, 1947, 40 (435-446).

175. Gosden (M.) et Reid (J.-D.). — *Trans. roy. soc. trop. med. hyg.*, 1948, 41 (637-640).

176. Raper (A.-B.). — *East afric. med. jour.*, 1949, 26 (14-22).

177. Beet (E.-A.). — *East afric. med. jour.*, 1949, 26 (180-186).

178. Raper (A.-B.). — *East afric. med. jour.*, 1949, 26 (281).

179. Beet (E.-A.). — *Trans. roy. soc. trop. med. hyg.*, 1949, 43 (317-328).

180. Lehmann (H.) et Raper (A.-B.). — *Nature*, 1949, 164 (494-495) ; - *Concours Médical*, 1951, 73 (2977-2978) (M. de Lestrange).

181. Lehmann (H.) et Milne (A.-H.). — *East afric. med. jour.*, 1949, 26 (247-254).

182. Mackey (J.-P.). — *East afric. med. jour.*, 1949, 26 (172-173).

183. Abbott (P.-H.). — *East afric. med. jour.*, 1950, 27 (162-163).

184. Colbourne (M.-T.), Edington (G.-M.), Hughes (M.-H.) et Ward-Brew (A.). — *Trans. roy. soc. trop. med. hyg.*, 1950, 44 (271-290).

185. Foy (H.), Kondi (A.) et Brass (W.). — *East afric. med. jour.*, 1951, 28 (1-5).

186. Adamson (P.-B.). — *Jour. trop. med. hyg.*, 1951, 54 (73-77).

187. Trowell (H.-C.). — *East afric. med. jour.*, 1951, 28 (509).

188. Grek (I.-J.) et Findlay (M.). — *South. afric. med. jour.*, 1951, 25 (780-784).

189. Jelliffe (D.-B.). — *West afric. med. jour.*, 1952, 1 (38-42).

190. Edington (G.-M.) et Sarkies (J.-W.-R.). — *Trans. roy. soc. trop. med. hyg.*, 1952, 46 (59-62).

191. Jelliffe (D.-B.). — *Trans. roy. soc. trop. med. hyg.*, 1952, 46 (169-184).

192. Jelliffe (D.-B.) et Humphreys (J.). — *Brit. med. jour.*, 1952, 4755 (405-406).

193. Humphreys (J.). — *Jour. trop. med. hyg.*, 1952, 56 (173-176).

194. Foy (H.) et Kondi (A.). — *Brit. med. jour.*, 1952, 4774 (41-42).

195. Jelliffe (D.-B.) et Humphreys (J.). — *Brit. med. jour.*, 1952, 4774 (42-43).

196. Griffiths (S.-B.). — *Brit. med. jour.*, 1952-4781 (441).

197. Trincao (C.). — *Africa medica*, 1942, 8 (229).

198. Sarmento (A.). — *Anais do inst. med. trop.*, 1944, 1 (345-350).

199. Teixeira (W.). — *Anais do inst. med. trop.*, 1944, 1 (365-374).

200. Trincao (C.). — *Anais do inst. med. trop.*, 1944, 1 (381-382).

201. Trincao (C.). — *Anais do inst. med. trop.*, 1948, 5 (357-400).

202. Trincao (C.), Pinto (A.-R.), Lehmann de Almeida (C.) et Gouveia (F.). — *Anais do inst. med. trop.*, 1950, 7 (125-129).

203. Nogueira (J.-P.), Dematos Coito (A.) et Ferreira (E.). — *Anais do inst. med. trop.*, 1950, 7 (239-251).

204. De Matos Coito (A.) et Nogueira (J.-P.). — *Anais do inst. med. trop.*, 1951, 8 (83-90).

205. Parent (J.). — *Ann. soc. belge méd. trop.*, 1950, 30 (47-53).

206. Van den Berghe (L.) et Janssen (P.). — *Ann. soc. belge méd. trop.*, 1950, 30 (1553-1566).

207. Lambotte-Legrand (J. et C.). — *Ann. soc. belge méd. trop.*, 1951, 31 (207-234) ; - *Le Sang*, 1952, 23 (560-568).

208. Vandepitte (J.-M.). — *Trans. roy. soc. trop. med. hyg.*, 1952, 46 (460-461) ; - *Brit. med. jour.*, 1952, 4764 (920).

209. Vandepitte (J.-M.) et Pieters (G.). — *Ann. soc. belge méd. trop.*, 1952, 32 (281-288).

210. Vallois (H.-V.). — *Anthropologie*, 1950, 54 (363-365).

211. Pales (L.) et Linhard (J.). — *Bull. méd. A.O.F.*, 1950, 7 (103-107).

212. Linhard (J.). — *Bull. méd. A.O.F.*, 1951, 8 (37-40).

213. Pales (L.) et Linhard (J.). — *Presse médicale*, 1951, 59 (1582) ; - *Anthropologie*, 1952, 56 (53-86).

214. Vallois (H.). — *Les races humaines* (Presses Universitaires de France, 1951).

215. Moore (S.). — *Jour. Missouri med. assoc.*, 1929, 26 (561-564).

216. Feingold (B.-F.) et Case (J.-T.). — *Am. jour. rœntgen.*, 1933, 29 (194).

217. Wallace (S.-A.) et Killingsworth (W.-P.). — *Am. jour. dis. child.*, 1935, 50 (1208-1215).

218. Da Silva (E.-M.). — *Science*, 1948, 107 (221-222) ; - *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 1948, 46 (125-134).

219. Berk (L.) et Bull (G.-M.). — *Clin. proc. Cape Town*, 1943, 2 (147-152).

220. Wright (E.-J.) et Pearson (A.-W.). — *East afric. med. jour.*, 1949, 26 (255-259).

221. Lehmann (H.) et Cutbush (M.). — *Brit. med. jour.*, 1952, 4755 (404-405) ; - *Trans. roy. soc. trop. med. hyg.*, 1952, 46 (380-383).

222. Editorial. — *Brit. med. jour.*, 1952, 4755 (426-427).

223. Editorial. — *Brit. med. jour.*, 1952, 4781 (433-434).

224. Castana (V.). — *Pediatria*, 1925, 33 (431-440).

225. Lawrence (J.-S.). — *Jour. clin. invest.*, 1927, 5 (31-49).

226. Pollock (L.-H.) et Dameshek (W.). — *Am. jour. med. sci.*, 1934, 188 (822-834).

227. Archibald (R.-G.). — *Trans. roy. soc. trop. med. hyg.*, 1926, 19 (389-393).

228. Stewart (W.-B.). — *Am. jour. dis. child.*, 1927, 34 (72-80).

229. Cooley (T.-B.) et Lee (P.). — *Am. jour. dis. child.*, 1929, 38 (103-106).

230. Sights (W.-P.) et Simon (S.-D.). — *Jour. med.*, 1931, 12 (177-178).

231. Rosenfeld (S.) et Pincus (J.-B.). — *Am. jour. med. sci.*, 1932, 184 (674-682).

232. Clarke (F.). — *Nebraska med. jour.*, 1933, 18 (376-379).

233. Smith (E.-C.). — *Trans. roy. soc. trop. med. hyg.*, 1933, 27 (201-206).

234. Cooke (J.-V.) et Mack (J.-K.). — *Jour. pediat.*, 1934, 5 (601-607).

235. Maggiore (S.). — *Athena*, 1936, 5 (260).

236. Haden (R.-L.) et Evans (F.-D.). — *Arch. int. med.*, 1937, 60 (133-142).

237. Weiner (S.-B.). — *Jour. Mount. Sinaï Hosp.*, 1937, 4 (88-91).

238. Johnson (F.-B.) et Townsend (E.-W.). — *South. med. surg.*, 1937, 99 (377-381).

239. Caminopetros (J.). — *Annales de médecine*, 1938, 43 (27-61 et 104-125).

240. Schwartz (W.-F.) (Netherton *in Discussion*). — *Arch. dermat. syph.*, 1938, 37 (866-867).

241. Pontoni (L.). — *Haematologica arch.*, 1939, 20 (657-724).

242. Cassano (C.) et Benedetti (G.). — *Boll. della soc. med. chirg. di Pisa*, 1939, 7 (18).

243. Greenwald (L.) et Burrett (J.-B.). — *Am. jour. med. sci.*, 1940, 199 (768-774).

244. Makrycostas (K.). — *Wien. arch. f. inn. med.*, 1940, 33 (390-392).

245. Mallory (T.-B.). — *New England jour. med.*, 1941, 225 (626-630).

246. Morrisson (M.), Samwick (A.-A.) et Landsberg (E.). — *Am. jour. dis. child.*, 1942, 64 (881-887).

247. Trincao (C.) et Rolo (J.). — *Lisboa med.*, 1942, 19 (471-508).

248. Ogden (M.-A.). — *Arch. int. med.*, 1943, 71 (164-182).

249. Greenwald (L.), Spielholz (J.-B.) et Litwins (J.). — *Am. jour. med. sci.*, 1943, 206 (158-168).

250. Carnevale (H.). — *Haematologica arch.*, 1943, 25 (285).

251. Canby (C.-B.), Carpenter (G.) et Ellmore (L.-F.). — *Arch. surg.*, 1944, 48 (123-125).

252. Trincao (C.) et Jardim de Oliveira (M.). — *Rev. clin. espan.*, 1944, 15 (271).

253. Lanza (P.). — *Boll. soc. med. chir. Catania*, 1944, 12 (348).

254. Altmann (A.). — *Clin. proc. Cape Town*, 1945, 4 (1-10).

255. Woofter (A.-C.), Dick (W.-S.) et Bierring (W.-L.). — *Arch. int. med.*, 1945, 76 (230-233).

256. Egeli (E.-S.) et Ergun (S.). — *Turk tip Cemiyeti Mecmuasi*, 1946, 12 (251-261). - Résumé en anglais : pages 39-40.

257. Carnevale (A.). — *Pediatria*, 1948, 56 (138-153).

258. Doyle (W.-J.) et Battaglia (J.). — *N. Y. State jour. med.*, 1948, 48 (907-910).

259. Trincao (C.) et Madeira (F.). — *Gaz. med. Portuguesa*, 1949, 2 (851-869).

260. Guyton (R.-A.) et Heinle (R.-W.). — *Am. jour. med. sci.*, 1950, 220 (272-275).

261. Aubry (G.) et Portier (A.). — *Le Sang*, 1950, 21 (677-680).

262. Abbasy (A.-S.). — *Blood*, 1951, 6 (555-558).

263. Pritchard (P.-M.-M.). — *Proc. roy. soc. med.*, 1951, 44 (298).

264. Bakalos (D.). — *Blood*, 1951, 6 (681).

265. Foy (H.), Kondi (A.) et Alexandrides (C.). — *Trans. roy. soc. trop. med. hyg.*, 1951, 44 (729-740).

266. Gordon (R.-S.) et Gardner (H.-T.). — *Am. jour. med.*, 1951, 10 (528-530).

267. Zaberdinos (A.). — *Jour. am. med. assoc.*, 1952, 148 (549-550).

268. Bartsokas (S.), Platis (E.) et Dervenoulas (G.). — *Arch. franç. pédiat.*, 1952, 9 (709-710).

269. Choremis (C.), Zervos (N.), Constanides (V.) et Zanos (L.). — *Lancet*, 1951, 260 (1147-1149).

270. Raper (A.-B.). — *Lancet*, 1951, 261 (225).

271. Dreyfuss (F.), Mundel (G.) et Benyesch (M.). — *Jour. am. med. assoc.*, 1951, 147 (524) ; - *Nature*, 1951, 167 (950).

272. Caminopetros (M.-J.). — *Lancet*, 1952, 262 (687-693).

273. Lehmann (H.) et Choremis (C.). — *Lancet*, 1952, 262 (1068-1069).

274. Dreyfuss (F.) et Benyesch (M.). — *Lancet*, 1952, 262 (1213).

275. Choremis (C.). — *Lancet*, 1952, 263 (42).

276. Silvestroni (E.) et Bianco (I.). — *Policlinico (sez. prat.)*, 1946, 53 (265-287) ; - *Haematologica*, 1946, 29 (455-488).

277. Silvestroni (E.) et Bianco (I.). — *Policlinico (sez. prat.)*, 1948, 55 (1207-1212).

278. Silvestroni (E.) et Bianco (I.). — *Policlinico (sez. prat.)*, 1949, 56 (501-508).

279. Sinn (H.-J.). — *Med. jour. Australia*, 1949, 1 (579-581).

280. Powell (W.-N.), Rodarte (J.-G.) et Neel (J.-V.). — *Blood*, 1950, 5 (887-897).

281. Portier (A.), Massonat (J.) et Zévaco (P.). — *Algérie Médicale*, 1952, 56 (23-29).

282. Sturgeon (P.), Itano (H.-A.) et Valentine (W.-N.). — *Blood*, 1952, 7 (350-357).

283. Silvestroni (E.) et Bianco (I.). — *Blood*, 1952, 7 (429-435).

284. Waserman (C.-F.), Dhelds (V.-R.) et Hertzog (A.-J.). — *Pediatrics*, 1952, 9 (286-289).

285. Anderson (W.-W.) et Ware (R.-L.). — *Am. jour. dis. child.*, 1932, 44 (1055-1070) ; - *Jour. am. med. assoc.*, 1932, 99 (902-905).

286. Grover (V.). — *Ann. int. med.*, 1947, 26 (843-851).

287. Henderson (A.-B.). — *Am. jour. med.*, 1950, 9 (757-765).

288. Wintrobe (M.-M.). — *Clinical hematology* (Lea et Febiger, édit., Philadelphie, 2e édit., 1946 (501-526).

289. Sturgis (C.-C.). — *Hematology*, 1re édit. 1948 ; C.C. Thomas, Springfield, Illin. (325-340).

290. Sharp (E.-A.) et Vonder Heide (E.-C.). — *Jour. clin. endocrin.*, 1944, 4 (505-510).

291. Winsor (T.) et Burch (G.-E.). — *Human biology*, 1944, 16 (99-114) ; - *Arch. int. med.*, 1945, 76 (47-53).

292. Brandau (G.-M.). — *Med. rec.*, 1944, 38 (868-870).

293. Netherton (E.-W.). — *Arch. dermat. syph.*, 1936, 34 (158-159).

294. Kilbourne (N.-J.). — *Jour. am. med. assoc.*, 1938, 98 (1955-1960).

295. Cummer (C.-L.) et Larocco (C.-G.). — *Arch. dermat. syph.*, 1940, 42 (1015).

296. Mc Gavack (T.) et Nussbaum (C.). — *Urol. cutan. rev.*, 1942, 46 (194-200).

297. Senear (F.-E.) et Cornbleet (T.). — *Arch. dermat. syph.*, 1942, 45 (240).

298. Ebert (M.) et Kagen (M.-S.). — *Arch. dermat. syph.*, 1946, 54 (627).

299. Robinson (S.-S.) et Tasker (S.). — *California west. med.*, 1946, 64 (250-252).

300. Arguelles-Casals (M.-D.). — *Presse Médicale*, 1951, 59 (956-957).

301. Cornbleet (T.), Schorr (H.-C.) et Barsky (S.). — *Arch. dermat. syph.*, 1949, 59 (519-521).

302. Brugsch (H.-G.) et Gill (D.). — *New England jour. med.*, 1944, 231 (291-292).

303. Buchman (J.). — *Bull. hosp. joint. dis.*, 1949, 10 (239-251).

304. Fradkin (W.-Z.) et Schwartz (L.-S.). — *Jour. lab. clin. med.*, 1930, 15 (519-529).

305. Leivy (F.-E.) et Schnabel (T.-G.). — *Am. jour. med. sci.*, 1932, 183 (381-391).

306. Campbell (E.-H.). — *Arch. surg.*, 1935, 31 (607-621).

307. Tomlinson (W.-J.). — *Am. jour. med. sci.*, 1945, 209 (722-741).

308. Crastnopol (P.) et Stewart (C.-F.). — *Arch. surg.*, 1949, 59 (993-1000).

309. Wilson (H.), Patterson (R.-H.) et Diggs (L.-W.). — *Ann. surg.*, 1950, 131 (641-651).

310. Patterson (R.-H.), Wilson (H.) et Diggs (L.-W.). — *Surgery*, 1950, 28 (393-403).

311. Hamman (L.). — *South. med. jour.*, 1933, 26 (665-669).

312. Yater (W.-M.) et Hansmann (G.-H.). — *Am. jour. med. sci.*, 1936, 191 (474-484).

313. King (J.-T.) et Janeway (C.-A.). — *Internat. Clin.*, 1937, 3 (41-46).

314. Klinefelter (H.-F.). — *Am. jour. med. sci.*, 1942, 203 (34-51).

315. Zimmerman (S.-L.) et Barnett (R.). — *Ann. int. med.*, 1944, 21 (1045-1049).

316. Mc Kendry (J.-B.-R.). — *Canad. med. assoc. jour.*, 1944, 51 (343-345).

317. Winsor (T.) et Burch (G.-E.). — *Am. heart jour.*, 1945, 29 (685-696).

318. Wintrobe (M.-M.). — *Blood*, 1946, 1 (121-128).

319. Halpern (B.-C.) et Faber (H.-K.). — *Jour. pediat.*, 1947, 30 (289-294).

320. Piaggio Blanco (R.), Paseyro (P.) et Dighiero (J.). — *Arch. urug. med. cir. esp.*, 1947, 30 (424-435).

321. Ohrenstein (I.-R.). — *Jour. pediat.*, 1948, 33 (186-189).

322. Jones (H.-L.), Wetzel (F.-E.) et Black (B.-K.). — *Ann. int. med.*, 1948, 29 (928-935).

323. Higgins (W.-H.). — *Southern med. jour.*, 1949, 42 (39-44).

324. Chapman (D.-W.) et Cline (D.-T.). — *Jour. nat. med. assoc.*, 1950, 42 (11-13).

325. Janvra (A.-M.), Fujioka (T.), Cillo (D.), Tranchesis (B.), Montenegro (M.) et Neto (V.-A.). — *Rev. hosp. clin. Sao Paulo*, 1951, 6 (221).

326. Aaron (S.). — *New Y. state jour. med.*, 1951, 51 (1511-1516).

327. Sydenstricker (V.-P.). — *Med. clin. north. Amer.*, 1929, 12 1451-1457).

328. Diggs (L.-W.). — *South. med. jour.*, 1932, 25 (615-620).

329. Robinson (H.-A.). — *Jour. Michigan med. soc.*, 1937, 36 (964-966).

330. Snow (A.). — *Am. jour. med. techn.*, 1937, 3 (177-181).

331. Singer (K.). — *Am. jour. med. sci.*, 1940, 199 (466-477).

332. Helm (J.-D.) et Jacobs (M.-H.). — *Jour. cell. comp. physiol.*, 1943, 22 (43-50).

333. Shen (S.-C.), Castle (W.-B.) et Fleming (E.-M.). — *Science*, 1944, 100 (387).

334. Trincao (C.). — *Anais do inst. med. trop.*, 1946, 3 (81-92).

335. Guest (G.-M.). — *Blood*, 1948, 3 (541-555).

336. Dickstein (B.), Landmesser (W.-E.), Love (W.-E.), Wilson (F.-H.) et Wolman (I.-J.). — *Am. jour. med. sci.*, 1949, 217 (53-61).

337. Shen (S.-C.), Fleming (E.-M.) et Castle (W.-B.). — *Blood*, 1949, 4 (498-504).

338. Sawitsky (A.), Rowen (M.) et Meyer (L.-M.). — *Jour. lab. clin. med.*, 1949, 34 (178-185).

339. Crosby (W.-H.). — *Blood*, 1952, 7 (261-274).

340. Fuentes (V.), Canzani (B.-R.) et Ferro (R.). — *Arch. urug. med. cir. esp.*, 1947, 30 (436-445).

341. Josephs (H.-W.). — *Bull. J. Hopkins hosp.*, 1938, 62 (53-69).

342. Josephs (H.-W.) et Winocur (P.). — *Bull. J. Hopkins hosp.*, 1938, 62 (70-76).

343. Kaplan (E.) et Lewis (S.-R.). — *Blood*, 1949, 4 (947-957).

344. Crosby (W.-H.) et Dameshek (W.). — *Jour. lab. clin. med.*, 1951, 38 (829-841).

345. Fenichel (R.-L.), Watson (J.) et Eirich (F.). — *Jour. clin. invest.*, 1950, 29 (1260-1264).

346. Silvera (W.-D.) et Jelliffe (D.-B.). — *Jour. trop. med. hyg.*, 1952, 55 (73-79).

347. Levin (W.-C.), Gregory (R.) et Bennett (A.). — *Jour. lab. clin. med.*, 1947, 32 (1433).

348. Calcagno (P.-L.), Mc Lavy (J.) et Kelley (T.). — *Pediatrics*, 1950, 5 (127-129).

349. Etteldorf (J.-N.), Tuttle (A.-W.) et Clayton (G.-W.). — *Am. jour. dis. child.*, 1952, 82 (185-191).

350. Cooley (T.-B.), Witwer (E.-R.) et Lee (P.). — *Am. jour. dis. child.*, 1927, 34 (347-363).

351. Rose (C.-B.). — *Radiology*, 1929, 13 (508-514).

352. Vogt (E.-C.) et Diamond (L.-K.). — *Am, jour. rœntgen.*, 1930, 23 (625-628).

353. Mandeville (F.-B.). — *Radiology*, 1930, 15 (72).

354. Lewald (L.-T.). — *Radiology*, 1932, 18 (792-798).

355. Grinnan (A.-G.). — *Am. jour. rœntgen.*, 1935, 34 (297-309).

356. Diggs (L.-W.), Pulliam (H.-N.) et King (J.-C.). — *South. med. jour.*, 1937, 30 (249-259).

357. Harden (A.-S.). — *Am. jour. dis. child.*, 1937, 54 (1045-1051).

358. Caffey (J.). — *Am. jour. rœntgen.*, 1937, 37 (293-324).

359. Danford (E.-A.), Marr (R.) et Elsey (E.-C.). — *Am. jour. rœntgen.*, 1941, 45 (223-226).

360. Kraft (E.) et Bertel (G.). — *Am. jour. rœntgen.*, 1947, 57 (224-231).

361. Legant (O.) et Ball (R.-P.). — *Radiology*, 1948, 51 (665-675).

362. Macht (S.-H.) et Roman (P.-W.). — *Radiology*, 1948, 51 (697-707).

363. Weill (I.-F.) et Lerner (H.-H.). — *Am. jour. rœntgen.*, 1948, 60 (251-255).

364. Carroll (D.-S.) et Evans (J.-W.). — *Radiology*, 1949, 53 (834-845).

365. Henkin (W.-A.). — *Am. jour. rœntgen.*, 1949, 62 (395-401).

366. Hamburg (A.-E.). — *Jour. bone. joint surg.* (U.S.A.), 1950, 32 (893-900).

367. Almklov (J.-R.), Hansen (A.-E.) et Schneider (M.). — *Pediatrics*, 1950, 5 (204-209).

368. Robinson (I.-B.) et Sarnat (B.-G.). — *Radiology*, 1952, 58 (517-523).

369. Singer (K.), Motulsky (A.-G.) et Wile (S.-A.). — *Jour. lab. clin. Med.*, 1950, 35 (721-736).

370. Chernoff (A.-I.) et Josephson (A.-M.). — *Am. jour. dis. child.*, 1951, 82 (310-322).

371. Cook (W.-C.). — *Jour. Med.*, 1930, 11 (541).

372. Corrigan (J.-C.) et Schiller (I.-W.). — *New England jour. Med.*, 1934, 210 (410-417).

373. Arena (J.-M.). — *Am. jour. dis. child.*, 1935, 49 (722-723).

374. Kampmeier (R.-H.). — *Arch. neuro. psy.*, 1936, 36 (1323-1329).

375. Bosselman (B.) et Kraines (S.-H.). — *Am. jour. psychiat.*, 1937, 94 (709-712).

376. Ford (F.-R.). — *Diseases of the nervous system in infancy, childhood and adolescence*, p. 642, 1937 (Chas. C. Thomas, Springfield, Illin.).

377. Arena (J.-M.). — *Jour. pediat.*, 1939, 14 (745-751).

378. Bridgers (W.-H.). — *Am. jour. path.*, 1939, 15 (353-362).

379. Josey (A.-I.). — *Southern Med. jour.*, 1939, 32 (915-917).

380. Skogg (A.-L.). — *Southern Med. jour.*, 1940, 33 (714-721).

381. Hughes (J.-G.), Diggs (L.-W.) et Gillespie (C.-E.). — *Jour. pediat.*, 1940, 17 (166-184).

382. Younge (W.-A.) et Mc Intosh (E.-F.). — *Jour. nat. Med. assoc.*, 1941, 33 (130-132).

383. Walker (D.-W.) et Murphy (J.-P.). — *Jour. pediat.*, 1941, 19 (28-37).

384. Connell (J.-H.). — *Jour. am. med. assoc.*, 1942, 118 (893-895).

385. Wertham (F.), Mitchell (N.) et Angrist (A.). — *Arch. neuro. psych.*, 1942, 47 (752-767).

386. Saal (J.). — *Bull. hosp. joint. dis.*, 1945, 6 (41-46).

387. Skoog (A.-L.). — *Dis. nerv. system.*, 1945, 6 (276-279).

388. Almklov (J.-R.) et Hansen (A.-E.). — *Pediatrics*, 1949, 3 (764).

389. Hill (F.-S.), Hughes (J.-G.) et Camp Davies (B.). — *Pediatrics*, 1950, 6 (277-285).

390. Charlopain (L.). — Thèse Médecine, Bordeaux, 1950.

391. Gallais (P.) et Charlopain (L.). — *Médecine tropicale*, 1951, 11 (61-88).

392. Rowland (L.-P.). — *Arch. neuro. psychiat.*, 1951, 66 (658-659) ; *Jour. nerv. ment. dis.*, 1952, 115 (456-457).

393. Bloch (H.), Waldron (K.-S.) et Cogan (G.-M.). — *Jour. pediat.*, 1951, 38 (88-91).

394. Gallais (P.), Cardaire (G.), Planques (L.), Pruvost (A.), Cros (R,) et Nabholtz (M.). — *Bull. soc. path. exotique*, 1952, 45 (103-112).

395. Benton (C.-D.). — *Jour. med. as. Georgia*, 1952, 41 (52-53).

396. Dawson (G.-R.). — *Jour. Urology*, 1939, 42 (821-828).

397. Getzoff (P.-L.). — *Jour. Urology*, 1942, 48 (407-411).

398. Cave (W.-H.). — *Am. jour. surg.*, 1943, 61 (303).

399. Phillips (A.-A.). — *Jour. nat. med. assoc.*, 1944, 36 (88-89).

400. Rosokoff (J.) et Brodie (E.-L.). — *Jour. Urology*, 1946, 56 (544-546).

401. Sawan (E.) et Cawley (R.-D.). — *Clinic. proc. child. hosp.*, 1947, 3 (241-243).

402. Levant (B.) et Stept (W.). — *Jour. Urology*, 1948, 59 (328-329).

403. Kemp (N.-F.) et Hosay (J.-J.). — *Urol. cut. rev.*, 1950, 54 (69-72).

404. Campbell (J.-H.) et Summins (S.-C.). — *Jour. Urology*, 1951, 66 (697-703).

405. Ray (E.-S.) et Cecil (R.-C.). — *Southern med. jour.*, 1944, 37 (543-545).

406. Schaefer (B.-F.). — *Med. ann. dist. Columbia*, 1942, 11 (392-396).

407. Weens (H.-S.). — *Ann. int. med.*, 1945, 22 (182-191).

408. Seidler (V.-B.) et Brakeley (E.). — *Jour. am. med. assoc.*, 1940, 114 (2082-2085) ; - Berk (J.-E.) : *Jour. am. med. assoc.*, 1940, 114 (2488).

409. Dolgopol (V.-B.) et Stitt (R.-H.). — *Am. rev. tuberculosis*, 1929, 19 (454-460).

410. Hamlin (W.-E.). — *Med. bull. vet. admin.*, 1939, 16 (82).

411. Suchett-Kaye (A.-I.). — *Brit. jour. ven. dis.*, 1948, 24 (148-150).

412. Herrera-Cabral (J.-M.). — *Rev. med. dominic.*, 1950, 5 (336).

413. Weiss (W.) et Waife (S.-O.). — *Am. rev. tuberc.*, 1952, 65 (735-743).

414. Yater (W.-M.) et Mollari (M.). — *Jour. am. med. assoc.*, 1931, 96 (1671-1675).

415. Lash (A.-F.). — *Am. jour. obst. gynec.*, 1934, 27 (79-84).

416. Richter (O.), Mayer (A.-E.) et Bennett (J.-P.). — *Am. jour. obst. gynec.*, 1934, 28 (543-552).

417. Sharp (E.-A.) et Schleicher (E.-M.). — *Am. jour. clin. path.*, 1936, 6 (580-590).

418. Reid (R.-D.). — *West. afric. med. jour.*, 1936, 9 (15).

419. Lewis (A.-W.). — *Am. jour. obst. gynec.*, 1937, 33 (667-671).

420. Sodeman (W.-A.) et Burch (G.-E.). — *New Orleans Med. surg. jour.*, 1937, 90 (156-158).

421. Page (E.-W.) et Silton (M.). — *Am. jour. obst. gynec.*, 1939, 37 (53-59).

422. Kobak (A.-J.), Stein (P.-J.) et Daro (A.-F.). — *Am. jour. obst. gynec.*, 1941, 41 (811-823).

423. Van der Sar (A.). — *Revista policlin. Caracas*, 1943, 12 (1-12).

424. Spivack (M.). — *Am. jour. obst. gynec.*, 1945, 50 (442-446).

425. Zimring (J.-G.). — *N.Y. State jour. med.*, 1946, 46 (2314).

426. Noyes (R.-W.). — *Am. jour. obst. gynec.*, 1946, 52 (469-473).

427. Martinak (R.-E.). — *Am. jour. obst. gynec.*, 1947, 53 (332-334).

428. Hodges (J.-H.) et Bernstine (J.-B.). — *Am. jour. obst. gynec.*, 1947, 54 (108-113).

429. Carangelo (J.) et Otts (O.-M.). — *Southern med. jour.*, 1947, 40 (1016-1019).

430. Anderson (G.-W.) et Busby (T.). — *Am. jour. obst. gynec.*, 1949, 58 (75-89).

431. Fouche (H.-H.) et Switzer (P.-K.). — *Am. jour. obst. gynec.*, 1949, 58 (468-477).

432. Rigdon (R.-H.). — *Southern med. jour.*, 1949, 42 (1032-1037).

433. Beacham (W.-D.) et Beacham (D.-W.). — *Am. jour. obst. gynec.*, 1950, 60 (1217-1226).

434. Fetter (F.) et Howell (J.-C.). — *Ann. int. med.*, 1950, 32 (548-553).

435. Edington (G.-M.). — *Trans. roy. soc. trop. med. hyg.*, 1951, 44 (559-562).

436. Daniel (M.), Caruso (L.-J.) et Siegelbaum (H.). — *N.Y. State jour. med.*, 1951, 51 (1327-1328).

437. Cornbleet (T.). — *Jour. am. med. assoc.*, 1952, 148 (1025-1026).

438. Switzer (P.-K.) et Fouche (H.-H.). — *Am. jour. med. sci.*, 1948, 216 (330-332).

439. Bauer (J.). — *Arch. surg.*, 1940, 41 (1344-1362).

440. Bauer (J.) et Fisher (L.-J.). — *Arch. surg.*, 1943, 47 (553-563).

441. Thompson (R.-K.), Wagner (J.-A.) et Mac Leod (C.-M.). — *Ann. int. med.*, 1948, 29 (921-928).

442. Abel (S.-M.) et Brown (C.-R.). — *Jour. am. med. assoc.*, 1948, 136 (624-625).

443. Pratt-Thomas (H.-R.) et Switzer (P.-K.). — *Southern med. jour.*, 1949, 42 (376-383).

444. Sullivan (B.-H.). — *Ann. int. med.*, 1950, 32 (338-342).

445. Goodwin (W.-E.), Alston (E.-F.) et Semans (J.-H.). — *Jour. urol.*, 1950, 63 (79-96).

446. Green (T.-W.) et Conley (C.-L.). — *Ann. int. med.*, 1951, 34 (849-855).

447. Ryan (J.-E.) et Fuller (R.-H.). — *U.S. armed forces med. jour.*, 1951, 2 (623-633).

448. Creecy (A.-A.), Varano (N.-R.) et Hurdle (T.-G.). — *Virginia med. month.*, 1951, 78 (642).

449. Weiss (W.) et Stecher (W.). — *Arch. int. med.*, 1952, 89 (914-922).

450. Scriver (J.-B.) et Vaugh (T.-R.). — *Canad. med. assoc. jour.*, 1930, 23 (375-380).

451. Beck (J.-S.) et Hertz (G.-S.). — *Am. jour. clin. path.*, 1935, 5 (325-332).

452. Hansen-Pruss (O.-G.). — *Jour. lab. clin. med.*, 1936, 22 (311-315).

453. Tomlinson (W.-J.). — *Am. jour. clin. path.*, 1941, 11 (835-841).

454. Robinson (G.). — *Trans. roy. soc. trop. med. hyg.*, 1945, 39 (264).

455. Neuda (P.-M.) et Rosen (M.-S.). — *Jour. lab. clin. med.*, 1945, 30 (456-458).

456. Thomas (L.) et Stetson (C.-A.). — *Bull. J. Hopkins hosp.*, 1948, 83 (176-180).

457. Singer (K.) et Robin (S.). — *Jour. am. med. assoc.*, 1948, 136 (1021-1025).

458. Daland (G.-A.) et Castle (W.-B.). — *Jour. lab. clin. med.*, 1948, 33 (1082-1088).

459. Williams (A.-W.) et Mackey (J.-P.). — *Jour. clin. path.*, 1949, 2 (141-142).

460. Itano (A.) et Pauling (L.). — *Blood*, 1949, 4 (66-68).

461. Hanno (H.-A.) et Margolies (M.-P.). — *Science*, 1950, 112 (109-110).

462. Diggs (L.-W.) et Pettit (V.-D.). — *Jour. lab. clin. med.*, 1940, 25 (1106-1111).

463. Mickler (E.-E.) et Diggs (L.-W.). — *Am. jour. clin. path.*, 1950, 20 (861-864).

464. Bunting (H.). — *Am. jour. med. sci.*, 1939, 198 (191-193).

465. Winsor (T.) et Burch (G.-E.). — *Arch. int. med.*, 1944, 73 (41-52).

466. Winsor (T.) et Burch (G.-E.). — *Am. jour. med. sci.*, 1944, 207 (152-160).

467. Winsor (T.) et Burch (G.-E.). — *Jour. am. med. assoc.*, 1945, 129 (793-796).

468. Perr (H.-M.). — *Blood*, 1949, 4 (179-185).

469. Isaacs (R.). — *Science*, 1950, 112 (716-718).

470. Castelli (G.-D.). — *Giorn. di med. mil.*, 1935, 83 (847-858).

471. Cazal (P.). — *Le Sang*, 1951, 22 (619-634).

472. Foy (H.) et Kondi (A.). — *Lancet*, 1951, 261 (451-452).

473. Foy (H.), Kondi (A.) et Hargreaves (A.). — *Trans. roy. soc. trop. med. hyg.*, 1952, 46 (327-358).

474. Jaffe (R.). — *Virchows arch. f. path. anat.*, 1927, 265 (452).

475. Rich (A.-R.). — *Bull. J. Hopkins hosp.*, 1928, 43 (398).

476. Bennett (G.-A.). — *Arch. path.*, 1929, 7 (801-803).

477. Steinberg (B.). — *Arch. path.*, 1930, 9 (876-897).

478. Heilbrun (N.). — *Arch. path.*, 1933, 16 (156).

479. Hargrove (M.-D.) et Mathews (W.-R.). — *Jour. lab. clin. med.*, 1933, 19 (126-132).

480. Diggs (L.-W.) et Ching (R.-E.). — *South. med. jour.*, 1934, 27 (839-845).

481. Baird (J.-A.). — *Med. bull. vet. admin.*, 1934, 11 (169-171).

482. Diggs (L.-W.). — *Jour. am. med. assoc.*, 1935, 104 (538-541).

483. Ryerson (C.-S.), Scott (C.) et Terplan (K.-L.). — *Folia haemat.*, 1935, 53 (353-369).

484. Mathews (W.-R.). — *New Orleans med. surg. jour.*, 1936, 88 (671-679).

485. Penna de Azevedo (A.). — *Mem. inst. Oswaldo Cruz*, 1937, 32 (517-520).

486. Vaubel (E.). — *Ergebn. d. inn. med. u. Kinderh.*, 1937, 52 (504-542).

487. Stasney (J.). — *Am. jour. path.*, 1943, 19 (225-235).

488. Tomlinson (W.-J.). — *Am. jour. path.*, 1945, 21 (877-887).

489. Bauer (J.). — *Bull. ayer. clin. lab.*, 1946, 3 (477-482).

490. Tool (C.-D.) et Northrip (R.-U.). — *Jour. Oklaoma med. assoc.*, 1947, 40 (231-235).

491. Pratt-Thomas (H.-R.) et Switzer (P.-K.). — *Arch. path.*, 1950, 49 (159-162).

492. Brittingham (J.-W.) et Phinizy (T.). — *Jour. am. med. assoc.*, 1931, 96 (2021-2023).

493. Wade (L.-J.) et Stevenson (L.-D.). — *Am. jour. path.*, 1941, 17 (47-54).

494. Vance (B.-M.) et Fisher (R.-C.). — *Arch. path.*, 1941, 32 (378-386).

495. Wyatt (J.-P.) et Orrahood (M.-D.). — *Arch. path.*, 1952, 53 (233-238).

496. Henderson (A.-B.) et Thornell (H.-E.). — *Jour. lab. clin. med.*, 1946, 31 (769-776).

497. Findlay (G.-M.), Boulter (E.-A.) et Mc Gibbon (C.-B.). — *Jour. roy. army med. Corps*, 1947, 89 (138-141).

498. Mc Cord (W.-M.), Kelley (W.-H.), Switzer (P.-K.) et Culp (F.-B.). — *Proc. soc. exper. biol. med.*, 1948, 69 (19-22).

499. Kuhns (W.-J.). — *Blood*, 1949, 4 (1240-1244).

500. Mc Cord (W.-M.) et Moseley (V.). — *Proc. soc. exp. biol. med.*, 1950, 74 (231-233).

501. Henderson (A.-B.). — *Am. jour. med. sci.*, 1951, 221 (628-635).

502. Murphy (R.-C.) et Shapiro (S.). — *Ann. int. med.*, 1945, 23 (376-397).

503. Lowe (R.-C.) et Adams (C.-C.). — *Ann. int. med.*, 1945, 22 (192-200).

504. Bauer (J.). — *Acta med. scand.*, 1947, 129 (1-11).

505. Kimmelstiel (P.). — *Am. jour. med. sci.*, 1948, 216 (11-19).

506. Mc Sweeney (J.-E.-J.), Mermann (A.-C.) et Wagley (P.-F.). — *Am. jour. med. sci.*, 1947, 214 (542-544).

507. Neber (J.) et Dameshek (W.). — *Blood*, 1947, 2 (371-380).

508. Singer (K.) et Motulsky (A.-G.). — *Jour. lab. clin. med.*, 1949, 34 (768-783).

509. Mason (V.-R.). — *Handbook of hematology.* - Hal Downey, N.Y., 1938 ; Paul B. Hœber (2331-2347).

510. Ham (T.-H.) et Castle (W.-B.). — *Tr. a. am. physicians*, 1940, 55 (127-132).

511. Reinhard (E.-H.), Moore (C.-V.), Dubach (R.) et Wade (L.-J.). — *Jour. am. med. assoc.*, 1943, 121 (1245).

512. Reinhard (E.-H.), Moore (C.-V.), Dubach (R.) et Wade (L.-J.). — *Jour. clin. invest.*, 1944, 23 (682-698).

513. Altmann (A.). — *Trans. roy. soc. trop. med. hyg.*, 1947, 40 (901-904).

514. Callender (S.-T.-E.) et Nickel (J.-F.). — *Jour. lab. clin. med.*, 1947, 32 (1397).

515. Singer (K.), Robin (S.), King (J.-C.) et Jefferson (R.-N.). — *Jour. lab. clin. med.*, 1948, 33 (975-984).

516. Callender (S.-T.-E.), Nickel (J.-F.), Moore (C.-V.) et Powell (E.-O.). — *Jour. lab. clin. med.*, 1949, 34 (90-104).

517. London (I.-M.), Shemin (D.), West (R.) et Rittenberg (D.). — *Jour. biol. chem.*, 1949, 179 (463-484).

518. Schneider (R.-G.) et Levin (W.-C.). — *Proc. soc. exp. biol. med.*, 1950, 75 (110-114) ; - *Jour. lab. clin. med.*, 1950, 36 (985).

519. Cooley (T.-B.). — *In. Brennemanns practice of pediatrics*, 1945, III, 16 (54) ; W.-F. Prior co. inc.

520. Bell (A.-J.), Kotte (R.-H.), Mitchell (A.-G.), Cooley (T.-B.) et Lee (P.). — *Am. jour. dis. child.*, 1927, 34 (923-933).

521. Landon (J.-F.) et Lyman (A.-V.). — *Am. jour. med. sci.*, 1929, 178 (223-228).

522. Ching (R.-E.) et Diggs (L.-W.). — *Arch. int. med.*, 1933, 51 (100-111).

523. Bothe (F.-A.). — *Ann. surg.*, 1933, 97 (146-150).

524. Penberthy (G.-C.) et Cooley (T.-B.). — *Ann. surg.*, 1935, 102 (645-655).

525. Landon (J.-F.) et Patterson (H.-A.). — *Jour. pediat.*, 1935, 7 (472-477).

526. Cole (W.-H.), Walter (L.) et Limarzi (L.-R.). — *Ann. surg.*, 1949, 129 (702).

527. Shotton (D.), Crockett (C.-L.) et Leawell (B.-S.). — *Blood*, 1951, 6 (365-371).

528. Torrance (E.-G.) et Schnabel (T.-G.). — *Ann. int. med.*, 1932, 6 (782-788).

529. Diggs (L.-W.). — *Am. jour. med. sci.*, 1934, 187 (521-527).

530. Vryonis (G.). — *Jour. lab. clin. med.*, 1941, 26 (1470-1473).

531. Godfried (E.-G.). — *Nederlandsch Tijds gen.*, 1949, 93 (3377-3380) ; - *Acta med. scand.*, 1949, 134 (440-443).

532. Sass (M.). — *New England jour. med.*, 1952, 246 (583-584).

533. Harvier (P.), Faulong (L.) et Brumpt (L.). — *Bull. Acad. nat. méd.*, 1952 (séance du 17 juin).

534. Bernard (J.). — *Maladies du sang* (éd. Flammarion, Paris, 1948).

535. Chini (V.) et Malaguzzi-Valeri (C.-V.). — *Blood*, 1949, 4 (989-1013).

536. Mallarmé (J.). — *Le Sang*, 1950, 21 (89-104).

537. Ham (T.-A.), Castle (W.-B.), Gardner (F.-H.) et Daland (G.-A.). — *New England jour. med.*, 1950, 243 (815-826 et 860-872).

538. Chevallier (P.). — *Monographies méd. scientif.*, 1952, 4, fascicule 22.

539. Astaldi (G.) et Tolentino (P.). — *Le Sang*, 1952, 23 (453-468).

540. O'Roke (E.-C.). — *Proc. soc. exper. biol. med.*, 1936, 34 (738).

541. Undritz (E.). — *Arch. Julius Klaus. stift.*, 1946, 21 (288-295).

542. Brumpt (L.-C.). — *C. R. soc. biol.*, 1951, 145 (897-899).

543. Undritz (E.). — *Rev. Hématol.*, 1950, 5 (644).

544. Manson-Bahr (P.-H.). — *Manson's tropical diseases*, 13e édit., 1950 (36-37). - London, Cassell and Co Ltd.

545. Vaucel (M.). — *Médecine tropicale*, Flammarion, édit., Paris, 1952 (1795-1805).

546. *Planches d'Hématologie* (Sandoz, Bâle, 1950).

547. Schwartz (S.-O.), Fitz Patrick (W.-J.) et Mason (J.). — *Acta haemat.*, 1952, 7 (43-46).

548. Caccamo (L.-P.) et Strutner (L.-A.). — *Ohio State med. jour.*, 1951, 47 (121-124).

549. Wigh (R.) et Thompson (H.-J.). — *Radiology*, 1950, 55 (523).

550. Mayer (V.). — *N. Y. State jour. med.*, 1951, 51 (2785-2786).

551. Roche (J.), Derrien (Y.), Gallais (P.) et Roques (M.). — *C. R. Soc. biol.*, 1952, 146 (889-891).

552. Floch (H.). — *Méd. tropicale*, 1952, 12 (522-531).

553. Laborit (H.). — *Presse Médicale*, 1952, 60 (573-575).

554. Margolies (M. P.) — *Medicine - 1951 - 30 (357 - 443)* - "*Sickle cell anemia. A composite study and survey*" - *Nous attirons particulièrement l'attention sur cette importante revue générale, qui nous est parvenue trop tardivement pour que nous puissions tenir compte de remarques très judicieuses.*

TABLE DES MATIÈRES

Les chiffres entre parenthèses renvoient à la bibliographie

Introduction (1 à 14) 11
Phénomène de la falciformation (15 à 61) 15
Cinématique 16
Le drépanocyte 20
Facteurs intervenant dans la falciformation 22
Nature intracorpusculaire de la falciformation 23
Rôle de l'hémoglobine 24
Théorie actuelle de la falciformation 32
Possibilité de facteurs associés 34
Etiologie (62 à 94) 39
Influence du sexe 39
Influence de l'âge 40
Influence des groupes sanguins 46
Etude génétique 47
Ethnologie (95 à 284) 57
Groupe africain ou négroïde 57
Amérique (95 à 158) 57
Afrique (159 à 214) 61
Groupe indien américain ou amérindien (215 à 218) 72
Groupe asiatique (219 à 223) 73
Groupe européen ou causasoïde (224 à 284) 75
Considérations générales 80
Fréquence de la S.C.A. par rapport au S.C.T. 82
Etude clinique (285 à 449) 85
Sicklanémie type Herrick 85
Symptomatologie 85
Syndrome clinique (285 à 326) 86

Syndrome hématologique (327 à 339)..... 95
Syndrome biologique (340 à 349)..... 102
Syndrome radiologique (350 à 368)..... 106
Evolution générale..... 111
Complications (369 à 413)..... 113
Formes cliniques (414 à 438)..... 123
Syndromes sicklémiques..... 126
Formes anémiques..... 126
Forme non-anémique (439 à 449)..... 128
Diagnostic (450 à 473)..... 133
Techniques de falciformation..... 133
Méthodes directes..... 133
Méthode indirecte. Vitesse de sédimentation..... 140
Test d'agglutination..... 142
Diagnostic différentiel des drépanocytes..... 143
Différenciation entre sicklémie et sicklanémie..... 146
Anatomie pathologique (474 à 495)..... 149
Pathogénie (496 à 518)..... 157
Falciformation *in vivo*..... 157
Pathogénie des accidents viscéraux..... 159
Pathogénie de l'hémolyse..... 161
Traitement (519 à 532)..... 167
Prophylaxie..... 171
Intérêt médico-légal..... 173
Nosologie (534 à 539)..... 174
Hématologie comparée (540 à 543)..... 178
Conclusions..... 179
Bibliographie..... 183

BORDEAUX
IMPRIMERIE R. SAMIE
21-23, rue Teulère
—
1952

Dépôt légal N° 15.398 — 4e Trimestre 1952